FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948

THESE

N° 365

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Louis-Quentin LEMAIRE

Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 17 Avril 1921, à Dunkerque (Nord).

Présentée et soutenue publiquement le ..... 19..

ÉLIMINATION URINAIRE DE L'ARSENIC AU COURS DES TRAITEMENTS NOVARSÉNOBENZOLIQUES

Travail du Laboratoire de Pathologie expérimentale
de la Faculté
et du Service de Dermato-Syphiligraphie
de l'Hôpital Broca

Président : M. LEMAIRE, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1948

10 JUIN 1946

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : **LEMAIRE.**

Prénom : **Louis-Quentin.**

Date de soutenance : .....

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

LEMAIRE (Louis-Quentin). — Elimination urinaire de l'arsenic au cours des traitements novarsénobenzoliques. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 80 *p.*, 18 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1948, *N°* .....).

LEMAIRE (Louis-Quentin). — Elimination urinaire de l'arsenic au cours des traitements novarsénobenzoliques. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 80 *p.*, 18 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1948, *N°* .....).

LEMAIRE (Louis-Quentin). — Elimination urinaire de l'arsenic au cours des traitements novarsénobenzoliques. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 80 *p.*, 18 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1948, *N°* .....).

LEMAIRE (Louis-Quentin.) — Elimination urinaire de l'arsenic au cours des traitements novarsénobenzoliques. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 80 *p.*, 18 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1948, *N°* .....).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Louis-Quentin LEMAIRE

Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 17 Avril 1921, à Dunkerque (Nord).

Présentée et soutenue publiquement le ..... 19..

ÉLIMINATION URINAIRE DE L'ARSENIC AU COURS DES TRAITEMENTS NOVARSÉNOBENZOLIQUES

Travail du Laboratoire de Pathologie expérimentale
de la Faculté
et du Service de Dermato-Syphiligraphie
de l'Hôpital Broca

Président : M. LEMAIRE, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1948

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN ..... LÉON BINET.
Membre de l'Institut

ASSESSEUR. ..... JEAN VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ff OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	ff MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	BENARD (H.). CHABROL. HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT.
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL. LEVY-SOLAL. VELTER.
Clinique ophtalmologique	PORTES.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	ALAJOUANINE.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON (Justin).
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.

	MM.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	ff DE GENES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Problèmes alimentaires (*chaire à titre personnel*)	RICHET (Charles)
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (H.).
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	LAROCHE (G.).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), HALPHEN (*O. R. L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), Mlle J. LEVY (*Pharmacologie*), OLIVIER (*Anatomie*).

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER. DELMAS. N.. ff DEBEYRE.
Anatomie pathologique	DELARUE. Mlle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET. FASQUELLE.
Biochimie médicale	ETTORI. SCHAPIRA.
Dermato syphiligraphie	DEGOS.
Histologie	COUJARD. DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER. DEPARIS.
Médecine légale	DESOILLE.
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT, L. C.
Pathologie chirurgicale	FEVRE. HUGIER. LEGER. MERLE d'AUBIGNÉ
Pathologie chirurgicale	PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD.
Pathologie expérimentale	MERKLEN.
Pathologie médicale	BROUET. CACHERA. DECOURT. DREYFUS (G.). FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY. LAMY. LENEGRE. MARCHAL. MAURIC. SOULIE.
Pédiatrie	LAPLANE. MARIE (J.).
Pharmacologie	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON. PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiâtrie	BARUK.
Thérapeutique Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE, R.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE. BASSET. DE GAUDART D'ALLAINES. FUNCK-BRENTANO. GATELLIER. MENEGAUX.
Clinique médicale	BARIETY. BOULIN. CHEVALLIER. COSTE.

	M.
Clinique médicale	DE GENNES. HAGUENAU. MOLLARET. MOUQUIN. TURPIN.
Clinique obstétricale	ECALLE. LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.
Clin. otho-rhino-laryngologique	HALPHEN.

V. — CHARGES DE COURS

	M.
Radiologie	LEDOUX-LEBARD.

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef	Dr A. HAHN.
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, *l'Ecole a arrêté que les opinons émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A LA MEMOIRE DE MON PERE

LE DOCTEUR LOUIS LEMAIRE (1877-1941)

Dont la vie de travail et de dévouement est le meilleur exemple pour moi.

A MA MERE

A MES FRÈRES ET SŒURS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRÉ LEMAIRE

Professeur de Pathologie Expérimentale et Comparée

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur de présider cette thèse.

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE DOCTEUR GUIMBELLOT (1944-1945).

MONSIEUR LE DOCTEUR L. ROUQUES (1945-1946).

MONSIEUR LE DOCTEUR F.-P. MERKLEN (1946).

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et m'a constamment guidé au cours de mon travail.

MONSIEUR LE DOCTEUR R.-A. SUZOR (1947).

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. LANTUEJOUL (1947-1948).

Introduction

La destinée du novarsénobenzol introduit dans l'organisme, et spécialement son élimination urinaire doivent tout particulièrement retenir l'attention : la possibilité de rapprocher ou la nécessité d'espacer les doses injectées, l'utilité de connaître les dangers d'une rétention latente et prolongée, la recherche des causes sinon des moyens de prévenir les accidents qui, trop souvent encore, émaillent les séries entreprises, ont orienté les recherches que nous avons effectuées, sous la direction de notre Maître, le Professeur agrégé Félix-Pierre MERKLEN, tant au laboratoire de Pathologie expérimentale de la Faculté que dans son service de l'hôpital Broca. Nous avons dû restreindre notre étude à une partie relativement limitée des problèmes primitivement envisagés; mais notre travail contribuera peut-être à en souligner malgré tout les multiples aspects : destinée de l'arsenic injecté selon qu'il s'agit d'une imprégnation thérapeutique massive ou progressive, rapports avec les accidents cliniques en cours de traitement, rétention au sein du système réticulo-endothélial, répartition inégale dans les diverses humeurs de l'organisme, facteurs pouvant intervenir dans la fixation et dans la mobilisation de l'arsenic retenu.

Sans doute, peut-on discuter l'opportunité d'une telle étude devant le recul actuel de l'arsénothérapie et les succès des récents antibiotiques; mais la pénicilline ne doit pas faire oublier et rejeter une arme

précieuse qui, malgré ses ennuis et ses dangers, a pour elle des résultats non seulement rapides et indiscutables, mais également durables et confirmés par l'épreuve du temps.

Bien avant nous, dès l'apparition des arsénobenzènes, de nombreux auteurs français et étrangers ont étudié l'élimination et, spécialement, l'élimination urinaire de l'arsenic. L'originalité de notre travail réside dans le grand nombre des dosages réalisés et dans la poursuite de dosages quotidiennement répétés chez les mêmes sujets : plus de deux mille dosages chez près de deux cents malades ont permis d'établir toute une série de courbes qui permettent de suivre de jour en jour l'élimination arsenicale par le rein ; nous ne pourrons en donner ici que quelques-unes,choisies parmi les plus caractéristiques et parmi les plus curieuses.

Cette étude étendue n'a pu être menée à bien que grâce à la collaboration étroite et constante de Monsieur Jean-Marie FLEURY, aide technique du C. N. R. S., puis de Madame Yvette GILLARD, ainsi que de Monsieur Paul BERTAUX, interne des hôpitaux de Paris, en qui nous avons trouvé le guide le plus précieux : ils ont su réaliser, sous la direction du professeur agrégé Félix-Pierre MERKLEN, au laboratoire de Pathologie expérimentale de la Faculté de Médecine de Paris, ce fructueux travail d'équipe dont on parle tant aujourd'hui. Que tous soient assurés de ma profonde reconnaissance et de mon entière gratitude.

CHAPITRE I

Destinée de l'arsenic introduit dans l'organisme sous forme d'arsénobenzènes

1. — L'ARSENIC NORMAL DE L'ORGANISME ET L'ARSENIURIE PHYSIOLOGIQUE

Considéré autrefois comme toxique, même en quantité infime, l'arsenic a été ensuite admis comme *entrant dans la constitution normale de l'organisme humain*. Sa recherche et son dosage systématiques dans les tissus, effectués à la fin du siècle dernier par Armand GAUTIER dans un but essentiellement médico-légal, ont prouvé la constance, mais aussi la très faible teneur de l'arsenic dans les différents tissus et viscères à l'état normal. Pour 100 grammes de tissu frais, cet auteur trouvait, en effet, 0,75 mgr. d'arsenic dans le corps thyroïde, 0,13 mgr. dans les glandes mammaires, des traces indosables dans la peau, le lait, les os. En 1920, A. GAUTIER revient sur ses propres chiffres qu'il estime trop élevés.

Plus récemment (1946), P. THOMAS indique les valeurs suivantes par 100 grammes de tissu frais : ongles, 17,2 gammas; corps thyroïde, 13,1; foie, 11,1; cerveau, 10,6; cœur, 9,9; cheveux, 9,7; poumons, 9,5; squelette et rate, 8,8; sang, 8,3.

Ces chiffres ont été établis à l'aide de la méthode de GAUTIER perfectionnée par Gabriel BERTRAND, sensible au point de retrouver 1/2 gamma d'arsenic dans 200 grammes de matière organique. Cette technique a permis de considérer l'arsenic comme un constituant normal de tout être vivant, des spongiaires aux vertébrés et à l'homme.

La totalité de l'arsenic du corps humain est inférieure au milligramme : sa valeur moyenne oscillle aux environs de 300 gammas (0,30 mgr.), avec des variations individuelles assez fortes d'ailleurs, selon les conditions de vie et le facteur apport alimentaire.

L'arsenic introduit par l'alimentation serait déposé d'abord dans le foie, puis par ordre décroissant dans les reins, la rate, les intestins. En règle générale, *les quantités d'arsenic éliminées dans l'urine physiologiquement* sont tellement faibles qu'il est permis de les considérer comme négligeables dans les dosages quantitatifs effectués sur les éliminations urinaires qui suivent une injection de produits arsenicaux, bien que VANHAECKE et ses collaborateurs aient insisté en 1943, sur le fait que des traces non négligeables d'arsenic ont été signalées dans les urines de certains sujets dans des conditions qui paraissent entièrement physiologiques.

VOGEL, recherchant en 1928 l'arsenic urinaire chez l'individu normal et pathologique, se réfère aux travaux de SHATTUCK qui, aux Etats-Unis, affirme trouver dans l'urine des sujets sains, de relativement grosses quantités d'arsenic sans cause apparente et sans perturbations physiologiques; dans l'ordre pathologique, chez des sujets atteints d'ictères de causes variables, un taux urinaire élevé d'arsenic est trouvé avec une fréquence de 85 % et, dans un quart des cas d'atrophie jaune aiguë du foie, une teneur particulièrement forte d'arsenic est présente dans les urines.

La teneur en arsenic de l'urine normale ne varie guère en réalité qu'entre 0,01 et 0,10 mgr. par jour, avec d'assez nettes variations d'un individu à l'autre et même d'un jour à l'autre chez un sujet donné. *On peut donc considérer comme anormale une arséniurie dépassant* 0,10 *mgr. par jour* : des chiffres plus élevés doivent évoquer soit un traitement arsenical, soit une intoxication arsenicale aiguë ou chronique.

Pour GRIFFON et BARDON (1934), l'urine contient normalement de l'arsenic dans 92,5 % des cas; ils confirment que l'élimination urinaire d'arsenic est très variable d'un jour à l'autre chez le même sujet et d'un sujet à l'autre. Les taux d'élimination des vingt-quatre heures varient de 0,008 à 0,15 mgr. Ce sont là des chiffres extrêmes : 50 % des individus normaux éliminent entre 0,01 et 0,03 mgr. d'arsenic par vingt-quatre heures dans leurs urines. Ces résultats s'accordent en grande partie avec ceux de VOGEL, plus anciens.

En définitive, les quantités d'arsenic existant normalement dans les urines des vingt-quatre heures sont assez faibles et ne constituent *pas en pratique une cause d'erreur dans l'étude des éliminations urinaires d'arsenic au cours des traitements arsénobenzoliques.*

2. — PRINCIPAUX ARSENOBENZENES UTILISES COMME ANTISYPHILITIQUES

Le premier en date des arsenicaux organiques trivalents utilisés comme antisyphilitiques est le 606 ou salvarsan d'EHRLICH, arsphénamine des Américains, *arsénobenzol* de la pharmacopée française. Sa toxicité, son maniement difficile, sa décomposition rapide à l'air l'ont fait totalement abandonner, malgré sa teneur élevée en arsenic, 30 % environ.

Le *novarsénobenzol,* le plus couramment utilisé aujourd'hui, 914 d'EHRLICH, néoarsphénamine des Amé-

ricains, plus stable, moins toxique, est théoriquement un dioxydiaminobenzène - monométhylène - sulfoxylate de sodium, résultant d'une combinaison du 606 avec le méthylène-sulfoxylate de sodium (dérivé de l'action du formol sur l'hydrosulfite de soude). C'est une poudre jaune pâle, soluble dans l'eau, de composition théorique (LEBEAU) : As 32,16 % ; N 6,02 % ; S 6,87 % ; Na 4,94 % ; rapport As/N = 5,357.

En réalité, les produits commerciaux sont de composition quelque peu différente, la teneur en arsenic y variant de 25,74 à 23 et 20,59 %. Il s'agit en réalité de mélanges complexes, à titre en arsenic inconstant, mêlés d'impuretés diverses. Pratiquement, l'utilisation d'un novarsénobenzol devrait (de MYTTENAERE) être subordonnée à la recherche de trois facteurs chimiques : titre exact en arsenic, rapport As/N, indice DM (indice d'arsenic faiblement minéralisable, provenant d'un oxyde d'arsine, source d'impuretés).

La solution aqueuse de novarsénobenzol jaune, neutre ou à peine alcaline, doit être injectée fraîchement préparée par voie intra-veineuse. Au contact de l'oxygène de l'air, elle s'altère et devient verte, puis brune et toxique. Certains composés, tels que la vitamine C, ralentiraient « in vitro » l'oxydation assez rapide de cette solution.

Le *sulfarsénobenzol,* moins couramment utilisé, est un dérivré soufré du novarsénobenzol. Il en a les mêmes usages et s'emploie à doses identiques (mais multiples de 6 et de 12 centigrammes, au lieu de 15 centigrammes) en injections sous-cutanées, intra-musculaires ou intra-veineuses. C'est également un produit de composition relativement variable, que l'analyse chimique est insuffisante à définir, tout au moins en ce qui concerne les produits commerciaux. Il serait plus stable et moins toxique que le novarsénobenzol.

La toxicité des arsénobenzènes semble due autant

à la présence d'impuretés qu'à leur oxydation, qui aboutit toujours à la formation, par dédoublement de la molécule primitive, d'arsénoxyde toxique.

3. — RAPIDITE DE DIFFUSION DES ARSENOBENZENES INJECTES DANS L'ORGANISME

Selon la voie d'introduction, les arsénobenzènes ont des vitesses de dissémination fort différentes.

Par voie *intra-veineuse,* l'introduction de novarsénobenzol ou de sulfarsénobenzol se fait directement dans le sang et la diffusion est générale et quasi-instantanée : toute phase de résorption est évitée et, avec elle, est supprimé un facteur important d'irrégularité dans les résultats obtenus. Aussi est-ce à l'injection intra-veineuse de novarsénobenzol, voie et produit d'ailleurs le plus constamment utilisés aujourd'hui, que nous avons eu presque uniquement recours.

Par *voie intra-musculaire,* utilisable pour le sulfarsénobenzol, la résorption est cependant, relativement à la voie sous-cutanée, très rapide, d'autant plus, semble-t-il, que la quantité de liquide utilisée est plus importante. Pour Riebes (1913), 60 % du produit sont résorbés en vingt heures : le reste demeure plus longtemps « in situ » et ne serait totalement résorbé qu'au bout de dix semaines environ.

4. — PERSISTANCE DE L'ARSENIC DANS LE SANG

Dès les débuts de l'arsénothérapie antisyphilitique, la persistance du produit injecté dans le sang a retenu l'attention des chercheurs. C'est ainsi que Fischer et Hoppe (1910) décèlent chez l'homme, après injections

sous-cutanées de 15 à 30 centigrammes de salvarsan, de l'arsenic dans le sang durant au moins deux jours, mais non au-delà de quatorze jours. Chez le lapin recevant des injections intra-veineuses de 25 cgr. de 606, BORNSTEIN (1911) trouve des quantités d'arsenic variant de 1,1 mgr. au bout de quatre-vingt dix minutes, à 0,5 mgr. au bout de trois jours. Cependant, peu après, RIEBES (1913) et BÉNÉDICT (1914) signalent chez l'animal une disparition beaucoup plus rapide : disparition complète respectivement en quarante minutes et en quarante-cinq minutes.

Par une modification de la réaction colorée qui porte son nom et qui caractérise le noyau organique de l'arsénobenzol, ABELIN (1912) retrouve celui-ci dans le sang une minute après l'injection intra-veineuse de 606; et pendant environ une heure; mais sa réaction est négative au bout de cent trente-cinq minutes. Pour TREUPEL (1915), la positivité de la réaction dure d'autant plus longtemps que le produit injecté l'a été à doses plus élevées; elle persisterait plus longtemps avec les solutions aqueuses qu'avec les solutions faites dans du sérum.

La réaction d'ABELIN et la réaction d'EHRLICH conduisent également BOEKER (1916) à conclure à la disparition rapide du produit injecté dans le sang : chez le lapin, la réaction est rarement positive après vingt-quatre heures; chez l'homme, deux heures après l'injection, on ne retrouve que le 1/6 de la dose injectée.

Cependant, on trouve dès le début quelques discordances. Ainsi HEUSER (1911) aurait trouvé une arséniémie notable trois mois après un traitement intra-veineux, et FISCHER et ZERNICK (1914) auraient retrouvé des traces d'arsenic dans le sang jusqu'à un an après les injections, sans qu'une telle persistance puisse d'ailleurs être retrouvée dans les urines : déjà, ces auteurs émettaient l'idée d'un dépôt intra-viscéral d'arsenic, libérant ce métalloïde par à-coups pour le lancer tardi-

vement dans la circulation, hypothèse à rapprocher des travaux récents sur le rôle du système réticulo-endothélial dans le stockage des substances étrangères à l'organisme.

Un grand nombre de dosages d'arsenic sanguin après injections intra-veineuses de novarsénobenzol est effectué plus près de nous par Léonard BRAHME (1923) : il trouve des quantités relativement importantes d'arsenic une demi-heure après l'injection, environ les trois-quarts de la dose injectée; les quantités retrouvées diminuent très rapidement au cours des douze premières heures, pour devenir très faibles ensuite. La durée de la persistance dans le sang est fonction de la quantité injectée et également, fait à retenir, de la répétition des injections elles-mêmes. Ainsi, après injection de 60 cgr., on retrouve de l'arsenic dans le sang durant cent vingt heures après une première injection, durant cent soixante-huit heures si la dose est répétée une deuxième fois, durant deux cent seize heures en cas de troisième injection.

En bref, *la persistance dans le sang après injection de produit arsénobenzolique est variable* : variable suivant les auteurs et suivant les individus, mais certainement aussi suivant les doses injectées et suivant leur répétition. Il semblerait que la molécule organique des arsénobenzènes, identifiable par la réaction d'ABELIN par exemple, disparaisse du sang notablement plus vite que l'arsenic lui-même (compte tenu du fait que les réactions colorées qui la caractérisent sont moins sensibles que les procédés de dosage de l'arsenic métalloïdique). La constatation d'arsenic dans le sang en proportion notable parfois longtemps après le traitement intra-veineux (trois mois — un an) contraste avec la disparition rapide généralement admise (quelques heures ou quelques jours) : elle *évoque l'idée d'un dépôt intra-viscéral durable d'arsenic et de décharges sanguines plus ou moins tardives.*

5. — MODIFICATIONS DANS L'ORGANISME DE LA MOLECULE D'ARSENOBENZENE

L'hypothèse imagée d'EHRLICH comparait initialement l'arsénobenzène à une flèche dont le bois, le support, était représenté par la fonction phénol, la pointe par le groupement fixateur, haptophore, et le poison de la pointe par l'arsenic, toxophore.

En fait, EHRLICH ne tarda pas à rattacher l'action parasiticide à la transformation de l'arsenic en oxyde d'arsine, idée reprise en 1920 par POMARET et par VOEGTLIN et SMITH. Pour VOEGTLIN (1920-1925), cet oxyde d'arsine se combinerait immédiatement avec le glutathion réduit et les composés sulfhydrilés des tissus (et il en résulterait un blocage réciproque de l'oxyde d'arsine et du glutathion) ; l'oxydation se poursuivant, il y a formation d'un arsenic pentavalent : l'élimination urinaire se ferait sous forme de combinaison oxydée d'arsenic pentavalent

$$R - As \equiv As - R \longrightarrow {}_2R - As = O \longrightarrow {}_2R - As \begin{matrix} (OH)_2 \\ \diagup\!\!\diagup \\ \diagdown\!\!\diagdown \\ O \end{matrix}$$

La pauvreté en groupements SH^2 de certains agents infectieux expliquerait leur sensibilité aux arsenicaux organiques et spécialement en glutathion réduit, ces groupements indispensables aux phénomènes d'oxydo-réduction nécessaires à la vie de ces organismes se trouvant bloqués par l'oxyde d'arsine; le glutathion réduit des tissus jouerait par contre un véritable rôle protecteur, rendant inactif par réduction l'oxyde d'arsine au fur et à mesure de sa formation et permettant pour LEVADITI, ANDERSON et MANIN (1928), son entrée dans de véritables complexes protéiques.

ZUNZ (1928) semble, dans l'ensemble, se rallier à cette manière de voir et signale que, pour JUNGEBLUT, la transformation chimique du composé arsénoïque en dérivé arsenical parasiticide aurait lieu dans les cellules du système réticulo-endothélial.

6. — FIXATION DE L'ARSENIC DANS LES TISSUS. ROLE DU SYSTEME RETICULO-ENDOTHELIAL

Après injection d'arsénobenzènes, la fixation tissulaire de l'arsenic se fait classiquement électivement sur le foie, puis, par ordre décroissant, dans la rate, les poumons, le cerveau ou la moelle osseuse, les phanères ou les muscles. La recherche de l'arsenic dans le liquide céphalo-rachidien reste négative, sauf en cas d'irritation méningée (L. BRAHME, 1923).

Les quantités fixées sont plus importantes après des injections répétées qu'après une injection unique; plus importantes après injections intra-veineuses qu'après injections parenchymateuses; mais infimes par rapport aux quantités trouvées au cours des intoxications arsenicales. Pour la totalité des viscères, KOHN-ABREST et J.-A. SICARD (1923) trouvent, à partir du deuxième jour qui suit l'injection, que la quantité d'arsenic fixée dépasse rarement un centigramme.

L'arsenic serait plus particulièrement retenu par les tissus syphilitiques, sans que soit expliquée la cause exacte de cette affinité.

Dans la fixation de l'arsenic par les tissus, le système réticulo-endothélial jouerait un rôle capital, rappelé par ZUNZ : son blocage expérimental par l'encre de Chine, comme l'ablation d'une de ses portions importantes par splénectomie, diminue la rétention de l'arsenic; mais certains discutent la diminution parallèle de l'action trypanocide des arsénobenzènes, que

d'autres prétendent avoir observée (KRISTCHEWSKI et MEERSOHN; FELDT et SCHOTT; JUNGEBLUT et Mc GINN).

La fixation de l'arsenic sur les cellules du système réticulo-endothélial et sa restitution lente ultérieure au milieu circulant, semblent très généralement admises : par contre, l'intervention de ce système dans la formation du corps chimiquement actif vis-à-vis du tréponème reste fortement discutée. ZOLOG et COMSIA admettent un mécanisme direct d'action du médicament sur le parasite, tandis que BRUNELLI et, plus récemment, VANHAECKE soutiennent que le novar n'est actif qu'avec l'aide du système réticulo-endothélial.

L'hypertrophie et la mobilisation des cellules du système réticulo-endothélial, disséminé dans la rate, le foie, les ganglions lymphatiques, le réticulum péri-vasculaire, sont signalées à la suite des injections de novarsénobenzol par JIMENEZ DE ASUA et M.-J. KUHN dès 1928 : l'examen histologique leur montre des granulations d'arsenic plus abondantes dans les histiocytes et des figures d'hyperactivité du système réticulo-endothélial, mais à côté de cette rétention histologiquement décelable, leurs expériences les amènent à conclure à une rétention par imbibition diffuse du tissu conjonctif. Des granulations grosses et noirâtres, plus ou moins abondantes suivant la dose injectée, sont retrouvées dans les tubuli des reins surtout, mais aussi dans les cellules des villosités intestinales et des capsules surrénales (ce qui est intéressant du point de vue de la pathogénie surrénale des accidents immédiats de l'arsénothérapie).

JUNGEBLUT et Barbara Mc GINN (1930) signalent que le blocage du système réticulo-endothélial au moyen d'une injection unique d'encre de Chine, prolonge la rétention du novarsénobenzol dans le sang des cobayes et son élimination chez le lapin, mais abaisse la teneur en arsenic du foie, ce qui semble d'ailleurs en contra-

diction avec les constatations de Reiner et Léonard (1932) sur l'absence de modifications du stockage de l'arsenic dans la rate et le foie par le blocage du système réticulo-endothélial, au moins plusieurs heures après injection.

Zolog et Comsia (1936) insistent à leur tour sur la fixation de l'arsenic par le système réticulo-endothélial : son blocage par injection antérieure d'encre de Chine décuple l'effet thérapeutique, car si l'arsenic est alors retenu moins longtemps, la quasi-totalité du produit injecté est disponible pour lutter contre le parasite et l'imprégnation de l'organisme correspond au fond à un taux plus élevé d'arsenic. Mais, avec le cuivre colloïdal, il peut y avoir une stimulation et une hyperrégénération du tissu réticulo-endothélial qui entraîne une réduction de l'arsenic circulant.

Vanhaecke, Breton et Guidoux (1943) reprennent récemment l'étude chez l'homme des modifications de l'arséniémie sous l'influence des agressions portant sur le système réticulo-endothélial. Ils concluent à la fixation, mais aussi à la libération ultérieure, progressive, mais aussi par à-coups, de l'arsenic injecté. Cl. Huriez, A. Guidoux et R. Dusausoy (1947) en tirent de fort intéressantes conclusions quant à la pathogénie des accidents des chimiothérapies.

Ainsi, le système réticulo-endothélial jouerait un rôle de véritable régulateur de l'arséniémie : chaque injection de novarsénobenzol lui donne un coup de fouet et augmente sa capacité de fixation, ce qui ramène l'arséniémie à une valeur moyenne; après emmagasinement, l'arsenic fixé est ensuite rendu au milieu intérieur, soit peu à peu, soit par décharges spontanées ou relevant d'incitations diverses. Il interviendrait donc déjà de façon non négligeable dans la toxicité et l'action thérapeutique.

Son rôle serait encore plus important d'après cer-

tains travaux : il interviendrait dans les transformations subies par les arsénobenzènes dans l'organisme; il contribuerait à la formation de complexes arsenicaux protidiques, dans lesquels l'arsenic organique se grefferait sur des albumoses, peptones ou globulines; ces substances demi-colloïdales exciteraient à leur tour à distance d'autres éléments du système réticulo-endothélial et joueraient par suite dans la défense de l'organisme un rôle capital. Pour BRUNELLI, ces complexes ne pourraient se faire qu'en présence des protéines et des électrolytes plasmatiques; ils posséderaient au maximum les propriétés de « capillairo-activité » de ZONDEK, seraient adsorbés par l'endothélium, stimuleraient l'activité du système réticulo-endothélial et seraient thérapeutiquement actifs.

CHAPITRE II

Elimination de l'arsenic après injections d'arsénobenzènes

1. — ELIMINATION PAR VOIE RENALE

L'élimination urinaire, facilement accessible aux investigations courantes, a été spécialement étudiée.

ABELIN (1911) note une élimination quasi-totale en six heures du noyau organique de l'arsénobenzol, mais non de l'arsenic lui-même.

Les travaux datant d'une vingtaine d'années concluent à une élimination arsenicale urinaire précoce, débutant dès la première heure qui suit l'injection d'arsénobenzène, maxima dès le premier ou le second jour, diminuant rapidement en trois à quatre jours, pour devenir infime du cinquième au septième jour. Si des traces d'arsenic urinaire ont pu ensuite être signalées plus ou moins tardivement, après plusieurs mois, trois à six par exemple, ces traces extrêmement faibles font discuter une arséniurie physiologique. Mais ces travaux établissent difficilement un rapport entre arsenic éliminé par voie rénale et arsenic injecté : si, en général, de 13 à 15 % de l'arsenic introduit passent dans les urines, il existe de grandes variations individuelles et, chez le même individu, de grandes variations quotidiennes.

C'est ainsi que DURET (1918) trouve une élimination quotidienne qui est d'abord de 5,5 à 6,6 % de l'arsenic injecté, mais qui diminue rapidement pour tomber à 0,50 % vers le quatrième jour et qui atteint au total environ 20 %. Cependant MEHRTENS (1921), après injection unique de 0,60 gr. de 914, note des chiffres beaucoup plus faibles : 0,65 % au cours des douze premières heures; 0,64 % au cours des douze suivantes; 1,11 % le deuxième jour; 0,33 % le quatrième jour.

Après administration intra-musculaire de sulfarsénol, GALONNIER (1920) retrouve qualitativement l'arsenic dans l'urine dès les premières heures, voit l'arséniurie atteindre son maximum avant la fin de la première journée, décroître ensuite en lysis, disparaître vers le huitième jour, sans proportion nette entre la quantité d'arsenic injecté et la quantité éliminée; l'élimination urinaire est faible et ne lui paraît donner aucune indication sur la toxicité.

WEISS et RAIZISS (1922) montrent les variations de l'élimination urinaire des trois premiers jours avec la répétition de l'injection : après une première injection de 0,60, 2,9 à 6,3 %; après une deuxième injection, 5,7 et 8,8 %; après une troisième, 5,2 et 5,5 %. En quatorze jours, 4,9 à 13,5 % de l'arsenic injecté se retrouvent dans les urines.

VOETGLIN et THOMSON (1923) cherchent à étudier le taux d'excrétion urinaire en fonction de la toxicité et de l'action parasiticide, rattachant les différences observées dans ce domaine aux grandes variations individuelles d'excrétion. Du point de vue rapidité d'élimination hors de l'organisme, les arsénobenzols occupent une position intermédiaire entre les arsénoxydes trivalents d'élimination lente et les pentavalents de disparition rapide. Après injection veineuse, la majeure partie de l'arsenic quitte le plasma rapidement, en quinze à soixante-quinze minutes environ. Mais si ces auteurs concluent à l'existence d'un certain rapport

entre rythme d'excrétion et effet toxicothérapique, les études expérimentales de KOLMER (1941), avec inoculation testiculaire de *treponema pallidum* au lapin, opposent la constance de la valeur du chiffre de 914 nécessaire au traitement à l'inconstance des chiffres d'arséniurie.

Louis MATHIEU (1922), comparant les bilans d'élimination arsenicale entre urine et fèces, reconnaît la prédominance de cette dernière voie et constate, que les reins n'éliminent en sept jours que 12,75 % de l'arsenic injecté en moyenne, sans pouvoir établir en réalité de rapport précis entre quantité injectée et quantité retrouvée.

Des travaux plus récents étudient parallèlement l'arsenic dans le sang et dans l'urine et certains auteurs arrivent à des conclusions quelque peu différentes des notions généralement admises quant à la persistance de l'arsenic dans l'organisme, non seulement stocké dans le foie, mais fixé par intervention de l'ensemble du système réticulo-endothélial et quant à la possibilité de décharges urinaires arsenicales tardives. D'ailleurs, L. MATHIEU (1923) ne retrouvait dans les diverses éliminations en sept jours, que 46 % de l'arsenic injecté, estimait que, compte tenu des pertes et des erreurs, il restait au moins encore 40 % de cet arsenic dans l'organisme, qui s'éliminait ensuite lentement à l'état de traces.

2. — ARSENIURIE ET ARSENIEMIE

Bien que l'élimination urinaire ne soit qu'une des voies et, semble-t-il, habituellement pas la plus importante des voies d'élimination de l'arsenic, bien qu'elle ne paraisse fournir que des renseignements limités sur l'arsenic réellement retenu dans l'organisme, on pou-

vait espérer trouver dans l'arséniurie un reflet assez approché du taux de l'arsenic présent dans le sang.

Leulier, Gaté et Linard (1930) étudient conjointement l'arséniurie et l'arséniémie, en détruisant les matières organiques à l'acide perchlorique et en recourant à la technique de dosage de Cribier avec la modification de Léonardon. Chez des sujets traités par le novarsénobenzol, ils dosent l'arsenic dans le sang trois heures et vingt-quatre heures après l'injection, dans les urines trois, quatre, six, huit, dix, vingt-quatre, quarante-huit et soixante-douze heures après l'injection.

Des études poursuivies sur neuf malades, ils tirent les conclusions suivantes : absence de proportion rigoureuse entre les doses de novarsénobenzol injectées et les quantités d'arsenic retrouvées dans le sang et les urines; éliminations urinaires différentes d'un malade à l'autre pour les mêmes doses d'arsénobenzène; début rapide de l'élimination urinaire, dès la deuxième heure après l'injection; diminution rapide de l'arsenic éliminé, puis taux sensiblement constant les troisième et quatrième jours après l'injection. Dans le sang, ils trouvent des quantités d'arsenic appréciables à la troisième heure, négligeables à la vingt-quatrième.

Ainsi, l'arsenic s'éliminerait par le rein longtemps après sa rapide quasi-disparition du sang périphérique; il y a donc nécessairement stockage dans l'organisme, peut-être dans le foie, et élimination prolongée, de sorte que les chiffres d'arsenic éliminé quotidiennement contrastent avec le taux apparemment négligeable de l'arséniémie.

Sobotka, Mann et Feldbau (1940) arrivent à des conclusions sensiblement identiques.

Mais Vanhaecke, Breton et Guidoux (1943), utilisant la technique de dosage de Lespagnol, Merville et Mlle Werquin, peut-être plus précise et plus prati-

que, notent la persistance de l'arsenic dans le sang bien au-delà des délais antérieurement admis et presque jusqu'à la fin du deuxième mois, avec possibilité de véritables clochers d'arséniémie, plus ou moins tardifs, liés à de véritables décharges physiologiques de l'arsenic retenu dans les tissus.

Une injection veineuse de novar entraîne une arséniémie brutalement élevée, qui se stabilise ensuite à quelques milligrammes par litre, sans disparaître au sixième jour : ainsi, après 0,90, on peut trouver au bout de quatre minutes 8 mgr. d'arsenic par litre dans le sang périphérique, au bout d'une heure 14 mgr., puis, au-delà de la deuxième heure, un taux relativement uniforme aux environs de 4 mgr.

Cinq injections intra-veineuses de fortes doses, 1,05 gr., répétées à cinq jours d'intervalle, donnent des clochers d'arséniémie à la suite de chaque injection, avec dans leur intervalle un taux d'arsenic sanguin qui se maintient à peu près égal à lui-même, sans élévation progressive avec la répétition des injections, sans retour au zéro en s'éloignant de l'injection précédente. La série finie, l'arsenic persiste dans le sang au taux de 5 mgr. par litre, et cela pendant dix à douze semaines, voire plus de quatre-vingt dix jours; ainsi, l'arséniémie est sans rapport direct avec l'arséniurie, qui ne persiste à un chiffre appréciable que durant six jours en général.

Tout se passe comme si le rein éliminait en quelques jours une quantité superflue d'arsenic, ou plus exactement un arsenic encore capable de traverser le filtre rénal, peut-être parce que insuffisamment transformé. Ensuite, le rein se trouverait en présence d'un arsenic sanguin non éliminable : si l'arsenic au bout de quelques jours persiste dans le sang à un taux relativement élevé et ne passe plus dans l'urine, c'est peut-être parce qu'il a été totalement métabolisé et combiné

à des radicaux protidiques qui l'empêchent de traverser le rein sain.

Il n'en reste pas moins que l'arséniurie, en reflétant l'arsenic non fixé, permet de juger dans une certaine mesure de la capacité même de fixation de l'organisme, que cette fixation ait lieu dans l'intimité des tissus ou sur les protides sanguins, ou plus vraisemblablement encore sur ces deux éléments plus ou moins parallèlement. Les variations ultérieures de l'arséniurie révèleront dans une certaine mesure la libération de l'arsenic préalablement fixé et son retour à une forme susceptible d'élimination rénale.

3. — INSUFFISANCE RENALE ET ELIMINATION URINAIRE D'ARSENIC

Assez généralement répandue dans les milieux syphiligraphiques paraît être l'idée que l'élimination urinaire de l'arsenic se trouve entravée en cas de lésion ou d'altération fonctionnelle rénale.

Cependant, Louis MATHIEU, en 1926, étudiant avec CHATELAIN chez des insuffisants rénaux l'élimination urinaire et fécale, est arrivé à des résultats tout différents, comme conclusion de quatre-vingt sept dosages effectués chez cinq malades atteints de néphrites d'étiologies diverses. L'insuffisance rénale était confirmée par ses signes classiques (albuminurie, œdèmes, constante d'Ambard élevée).

Chez chacun de ces malades, l'élimination de l'arsenic par les selles était voisine de la normale, plutôt légèrement au-dessous, ce qui écarte déjà toute élimination vicariante : l'élimination moyenne de l'ensemble des quatre jours consécutifs à l'injection arsénobenzolique était de 21,16 % au lieu de 27,50 % chez le sujet sain.

L'élimination urinaire, par contre, était fort diffé-

rente de la normale et lui était nettement supérieure : le filtre rénal déficient laissait passer en moyenne deux fois plus d'arsenic que le rein normal, l'allure générale des courbes d'élimination urinaire étant par ailleurs identique et parallèle chez le sujet sain et chez l'insuffisant rénal.

L. MATHIEU concluait ainsi que le rein de l'insuffisance rénale conservait la capacité d'éliminer l'arsenic d'origine arsénobenzolique en proportions normales et même le laissait filtrer en proportions supérieures à la normale : à l'inverse de l'élimination déficitaire de l'urée et des chlorures, il n'y a pas d'élimination déficitaire de l'arsenic dans le traitement des insuffisants rénaux par les arsénobenzènes.

Il est intéressant de rapprocher de ces constatations celles de LEULIER, GATÉ et LINARD (1930) qui constatent l'absence de modifications de l'azotémie, de la glycémie et de la cholestérolémie sous l'influence des injections intra-veineuses de novarsénobenzol et concluent que ce médicament n'amène aucun trouble du métabolisme de l'urée.

4. — AUTRES VOIES D'ELIMINATION DE L'ARSENIC

Pour interpréter plus sûrement les résultats de l'élimination rénale, il est bon de connaître son importance relativement aux autres voies d'élimination.

La *voie intestinale* est étudiée dès 1911 par FRANKEL, HEIDEN et NAVASSART : après injection endo-veineuse de 606, l'excrétion d'arsenic dans les selles est bien supérieure à l'élimination urinaire, les mêmes méthodes de dosage étant utilisées.

L. MATHIEU (1923) trouve que l'élimination fécale après injection de novar atteint en sept jours 32,3 %

en moyenne et, en tenant compte des erreurs et déperditions vraisemblables, près de 44 % de l'arsenic introduit; les rythmes d'élimination par le rein et l'intestin sont grossièrement parallèles, malgré un certain retard de l'élimination fécale; le reste de l'arsenic, fixé dans l'organisme, doit s'éliminer lentement ultérieurement.

Les expériences de BULMER sur le chien (1923) arrivent à des conclusions identiques : la voie d'élimination principale de l'arsenic est la voie digestive; l'organe stockeur essentiel est le foie (qu'il propose de protéger en administrant l'arsénobenzène en solution glucosée).

La comparaisons des éliminations urinaires et fécales chez les sujets traités au 606 et au 914 est également faite par UNDERHILL et DAVIS (1923) : comme l'excrétion urinaire, l'excrétion fécale croît à chaque nouvelle dose, du fait de la répétition et de l'augmentation des doses; l'arsenic apparaît plus tardivement dans les fèces que dans les urines; on retrouve en totalité plus de la moitié de l'arsenic injecté dans les fèces.

Cependant, KRAFT, HARRIS et ROBINSON (1928) considèrent que — bien que ce soit fréquemment le contraire — il semble possible que l'excrétion d'arsenic soit plus forte dans les urines que dans les fèces; la quasi-constance de l'efficacité thérapeutique contraste avec le manque d'uniformité dans l'excrétion, les variations d'excrétion étant si grandes qu'elles amènent à douter du lien généralement admis entre action thérapeutique et rétention de l'arsenic.

Après goutte-à-goutte continu de doses élevées de 914, SOBOTKA, MANN et FELDBAU (1940) retrouvent en moyenne en cinq jours de traitement, environ 21 % de l'arsenic injecté dans l'urine, une élimination généralement plus forte dans les fèces, une excrétion totale d'environ 50 %, avec de très grandes variations individuelles et, chez le même individu, d'un jour à l'autre.

Mais, en moyenne, près de la moitié de l'arsenic injecté semble retenu, sans tenir compte, il est vrai, de ce qui peut être éliminé par les cheveux et les phanères.

L'*élimination digestive* a été plus spécialement étudiée par BARGEN et OTTERBERG (1929) qui isolent par un procédé spécial une partie du côlon chez le chien et étudient dans ce segment l'élimination de l'arsenic du 606 et du 914. Leurs résultats se rapprochent des précédents : élimination maxima le deuxième jour, puis décroissance très rapide; importance de l'élimination digestive; absence de concordance étroite entre éliminations intestinale et urinaire.

L'*élimination biliaire* a aussi retenu l'attention. POMARET et BLOCH (1920) injectent en une fois 0,30 de 914 à un chien et étudient la sécrétion biliaire grâce à une canule placée dans le cholédoque : en une heure, ils recueillent 5 cc. de bile contenant déjà une quantité d'arsenic correspondant à plus de un centigramme de novar, alors que les 15 cc. d'urine recueillis parallèlement n'en contiennent que des traces. Une telle élimination immédiate montre l'importance de la voie d'élimination biliaire, surtout si l'on tient compte que le volume de la bile sécrétée en vingt-quatre heures égale à peu près celui des urines.

Pour KURODA (1927), la quantité d'arsenic excrétée par la bile est dix fois plus importante que celle qui est excrétée par le tube digestif même.

Les *autres voies d'élimination : phanères* (dont on connaît l'importance en médecine légale), *sueur* et, éventuellement, *lait, placenta* sont, eu égard aux précédentes, de trop faible importance pour entrer en ligne de compte. Signalons toutefois que, selon DEJUST et VIGNES (1925), la teneur du placenta en arsenic est inégale, plus élevée dans la partie fœtale que dans la partie maternelle, mais que, d'après d'autres travaux, la tra-

versée du placenta par l'arsenic est discutée, à certains stades de la grossesse tout au moins; PATOIR et BÉDRINE (1944) concluent récemment à l'importance de la diffusion dans le placenta et l'organisme fœtal.

CHAPITRE III

Recherches originales sur l'élimination de l'arsenic au cours des traitements antisyphilitiques par le novarsénobenzol

1. — TECHNIQUE UTILISEE

Ainsi existent des divergences assez marquées entre les résultats mêmes apportés par les différents auteurs, sans insister sur les divergences plus ou moins fortes d'interprétation. Pour essayer de nous faire une opinion personnelle aussi exacte que possible, il nous a paru nécessaire de disposer d'un nombre relativement important de dosages, effectués avec une technique suffisamment précise et particulièrement simple.

L'arséniurie a été étudiée chez des sujets hospitalisés en 1946 et 1947 dans les salles de dermato-syphiligraphie de l'hôpital Broca. Ces malades recevaient des injections intra-veineuses de novarsénobenzol suivant deux types de traitement : traitement classique à doses espacées et progressives ou traitement massif quotidien initial inspiré de la méthode de POLLITZER et CHEVALLIER.

Chez tout sujet traité, étaient notés chaque jour : le volume total des urines, la densité urinaire moyenne, l'arséniurie par litre, l'arséniurie totale des vingt-qua-

tre heures. Des dosages d'urée, des études d'élimination de phénolsulfonephtaléine, des épreuves de diurèse provoquée vérifiaient l'intégrité du fonctionnement rénal.

Des graphiques, comportant en abscisses les jours, en ordonnées le nombre de milligrammes d'arsenic éliminés quotidiennement par le rein et, d'autre part, le volume urinaire en cc., superposent courbes d'arséniurie et de diurèse et permettent d'en distinguer le parallélisme et les divergences et de se rendre compte que les variations possibles de la diurèse ne conditionnent pas les variations de l'arséniurie.

D'innombrables méthodes de dosage de l'arsenic ont été proposées, dont on peut trouver le détail dans la thèse de Louis Mathieu (Nancy, 1923). La méthode d'A. GAUTIER, celle de MARSH, celle de CRIBIER, très utilisées en médecine légale, trop longues et inutilement sensibles, ne se prêtent guère à des dosages nombreux et répétés. Les auteurs anglo-saxons et allemands utilisent presque exclusivement la méthode de GUTZEIT.

La technique utilisée dans nos recherches a été préconisée en 1940 par R. FABRE et Mme A. CISMARU : elle se prête aisément à des dosages en série, que facilite encore l'évaluation terminale indiquée en 1939 par J.-V. HARISPE. La précision est largement suffisante pour des dosages cliniques répétés et comparatifs.

Principe. — L'arsenic est entraîné à l'état d'arséniate ammoniaco-magnésien, en présence de phosphate ammoniaco-magnésien, après destruction de la matière organique par un mélange de chlorate de potassium et d'acide chlorhydrique à chaud. Le dosage a lieu sur le précipité mixte par rapport à une gamme étalon après action du réactif de BOUGAULT.

Technique. — Dans une fiole conique de 150 à 200 cc., on mesure 50 cc. d'urine; on ajoute 5 cc. d'acide chlorhydrique pur, puis 10 cc. de solution aqueuse saturée de chlorate de potassium. On chauffe

sur une flamme modérée : le mélange prend d'abord une teinte brune, puis finit par se décolorer à l'ébullition; si la décoloration est imparfaite, en cas d'urines très colorées et très concentrées, on ajoute de petites quantités supplémentaires de la solution de chlorate.

La décoloration obtenue à l'ébullition, on laisse refroidir avant d'ajouter 5 cc. de solution à 10 % de chlorure de magnésium purifié, puis de neutraliser par l'ammoniaque jusqu'à brunissement du liquide et on ajoute ensuite un excès de 20 cc. d'ammoniaque. On abandonne une heure au moins au repos et au frais : un précipité se forme, que l'on recueille sur un filtre pour analyses sans plis et que l'on lave par une centaine de cc. d'ammoniaque à 10 % utilisés en trois ou quatre fois.

Sur les urines, renfermant des doses d'arsenic comprises entre 0,10 et 1 mgr. d'arsenic pour 100 cc., il est possible de pratiquer une évaluation directe de l'arsenic précipité, en recourant à la technique de HARISPE dérivée de l'évaluation néphélémétrique de DENIGÈS; le précipité d'arséniate ammoniaco-magnésien est dissous dans 10 cc. de réactif hypophosphoreux chlorhydrique de BOUGAULT, puis le filtre lavé avec 10 cc. d'acide chlorhydrique à 1/5; en présence d'une trace de solution iodo-iodurée, on chauffe le tout dans un tube à essai au bain-marie bouillant pendant trente minutes, en évitant les soubresauts; on laisse ensuite le tube se refroidir spontanément avant de le comparer à une gamme étalon de tubes à essai de même calibre.

La gamme étalon, utilisable pendant environ six mois (à condition d'éviter les trépidations et d'effectuer les comparaisons avec les parties inférieures des tubes), est relativement simple à préparer : dans une fiole jaugée de 100 cc., on met 0,4165 gr. d'arséniate de sodium officinal, provenant d'un cristal transparent, non effleuri, pesé au 1/2 milligramme, et correspondant à 100 mg. d'arsenic. On le dissout dans une solution

concentrée et bien clarifiée de chlorure de magnésium (à 300 gr. de Cl2Mg, 6 H2O pour 180 gr. d'eau). On fait de cette solution-mère d'arséniate de sodium une dilution au dixième et au cinquième dans la solution concentrée de chlorure de magnésium. Dans seize tubes à essai identiques (dont on a vérifié les diamètres à 1/2 mm. près), on verse respectivement : dans les onze premiers, 0 — 0,5 — 1 — 1,5 — 2 — 2,5 — 3 — 3,5 — 4 — 4,5 — 5 cc. de la dilution au dixième; dans les cinq derniers, 3 — 3,5 — 4 — 4,5 — 5 cc. de la dilution au cinquième. On ajoute ensuite à chaque tube :

Solution concentrée de chlorure de magnésium	Q. S. pour 5 cc.
Réactif de Bougault (1)	10 cc.
Solution diluée de silicate de potassium (2)	5 cc.

On ajoute enfin une goutte d'iode 0,1 *n*, on agite soigneusement et on porte trente minutes dans un bain-marie bouillant. Pour éviter l'évaporation, on recouvre après refroidissement la surface libre de la gelée dans chaque tube de quelques cc. d'huile de vaseline.

Cette gamme étalon correspond à des quantités d'arsenic de 0,00 — 0,05 — 0,10 — 0,15 — ... 0,45 — 0,50 — 0,60 — 0,70 — 0,80 — 0,90 — et 1 milligramme. L'absence de coloration jaune du premier tube, servant

---

(1) Réactif de Bougault, préconisé par Denigès pour l'appréciation diaphanométrique de l'arsenic :

Hypophosphite de sodium	20 gr.
Eau distillée	20 gr.
Puis ajouter : Acide chlorhydrique	200 cc.

Laisser reposer une heure, puis filtrer sur coton pour séparer le chlorure de sodium formé et insoluble.

(2) Solution diluée de silicate de potassium :

Solution de silicate de potassium, d = 1,28	100 cc.
Eau distillée	500 cc.

de témoin, vérifie l'absence d'arsenic dans les réactifs utilisés (chlorure de magnésium, silicate, etc...).

Cette technique de dosage associe à la rapidité de la méthode de FABRE-CISMARU la simplicité de lecture des résultats de la technique de HARISPE et donne la possibilité d'effectuer un grand nombre de dosages d'arsenic urinaire en un temps relativement court. La précision des résultats est par ailleurs très suffisante pour doser l'arsenic urinaire en pratique clinique, et l'ordre de grandeur du mg. ou du 1/2 mg. par jour est largement capable de donner des vues exactes sur les variations quotidiennes d'intensité de l'élimination urinaire au cours de la thérapeutique novarsénobenzolique.

2. — EVOLUTION DE L'ARSENIURIE AU COURS ET A LA SUITE D'UN TRAITEMENT NOVARSENICAL MASSIF INITIAL

La technique suivie, quant aux injections de novarsénobenzol, dérive assez directement de celle de POLLITZER-CHEVALLIER. Devant une syphilis récente cliniquement et biologiquement certaine, dès la constatation du tréponème à l'ultra-microscope ou de la positivité sérologique au laboratoire, généralement vingt-quatre heures après injection immédiate de 100.000 à 300.000 unités de pénicillline destinées à juguler la contagiosité des lésions, est pratiquée une injection intra-veineuse de 0,15 gr., destinée à tâter la tolérance ou la sensibilité du sujet vis-à-vis du 914. Puis, les trois jours suivants, 0,90 gr. de novar sont quotidiennement injectés, sous les réserves et avec les précautions nécessaires : absence de tare viscérale et spécialement hépatique, actuelle ou antérieure; repos au lit, non seulement à jeun, mais au régime lacté intégral; injection poussée très lentement, dans la veine, en vingt minu-

tes au moins. Enfin, chez la plupart des malades, une injection de 0,90 est faite ultérieurement tous les six ou sept jours, jusqu'à ce que l'ensemble de la série atteigne la dose totale habituelle de 0,10 gr. par kilo de poids corporel. Chez soixante-treize malades ainsi traités, sept cent trente-deux dosages d'arsenic urinaire ont été effectués.

En règle, *lors de l'imprégnation massive quotidienne du début,* on voit l'arséniurie s'élever de jour en jour :

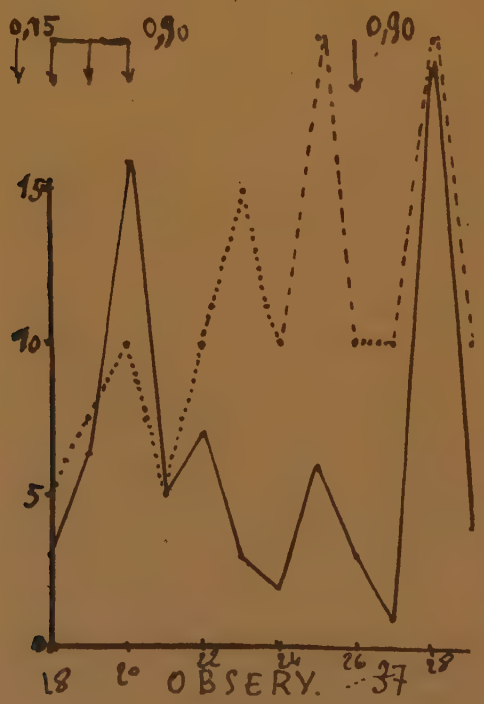

Figure 1

après l'injection initiale de 0,15 gr., l'élimination arsenicale urinaire des vingt-quatre heures monte à 1 ou 2 mgr.; après la première et la seconde injections quo-

tidiennes de 0,90 gr., elle s'élève à 6, 8, 10 mgr.; après la troisième injection de 0,90, elle atteint assez habituellement de 10 à 20 mgr. A titre d'exemple, est reproduite la courbe d'arséniurie de l'observation 37 (fig. 1).

Chez certains malades cependant, tout en observant une progression analogue, les chiffres d'arsenic éliminés sont nettement moins élevés : telle est en particulier l'observation 138 (fig. 2). Mais l'allure générale

Figure 2

de la courbe reste typiquement normale : elle s'élève progressivement après chacune des injections quotidiennes initiales et atteint son maximum à la troisième injection de 0,90.

Toutefois, des variations notables sont possibles : l'ascension de l'arsenic urinaire peut être beaucoup moins régulière. Ainsi, dans l'observation 41 (fig. 3),

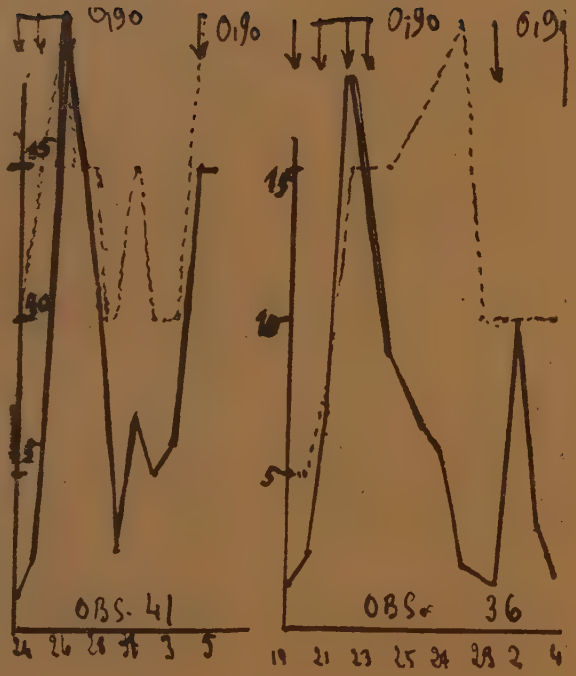

Figure 3

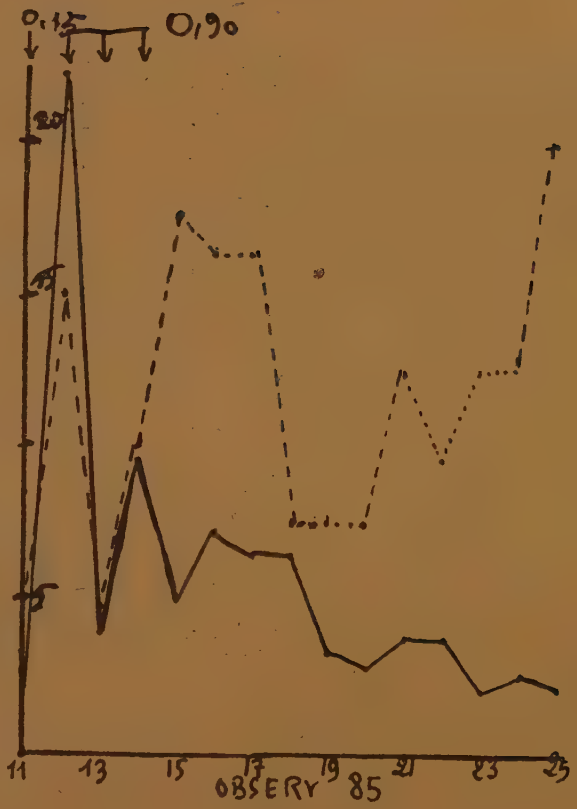

Figure 4

les deux premières injections de 0,90 n'entraînent qu'une arséniurie minime et c'est seulement après la troisième injection de 0,90 que la courbe monte brusquement en flèche de 2 à 20 mg. Dans l'observation 36 (même fig. 3), si la courbe atteint 18 mg. dès après la deuxième injection de 0,90, elle redescend à 15 mg. le lendemain, malgré la troisième injection de 0,90, de sorte que le sommet de la courbe, le maximum d'élimination urinaire d'arsenic, se place avant la fin de l'imprégnation thérapeutique initiale. Plus curieuse et plus exceptionnelle encore est l'observation 85 (fig. 4), où le maximum d'élimination est obtenu dès la pre-

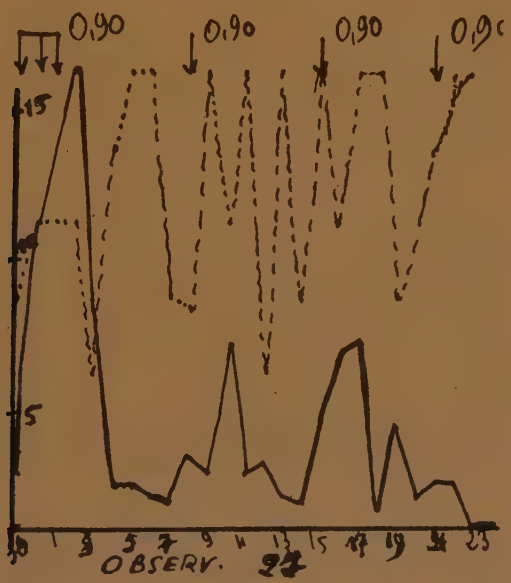

Figure 5

mière injection de 0,90 de novar et où l'arséniurie baisse encore progressivement malgré la répétition quotidienne ultérieure de cette très forte dose. A l'opposé, dans l'observation 27 (fig. 5) (et il en est de même dans une certaine mesure dans la première courbe de l'ob-

servation 34 — fig. 6), le sommet de l'élimination urinaire d'arsenic est en retard de vingt-quatre heures sur la troisième injection de 0,90 et se produit après l'arrêt de l'imprégnation initiale.

Il ne s'agit pas là seulement de fortes variations individuelles : chez le même sujet, à quelques semaines d'intervalle, deux imprégnations massives identiques peuvent être accompagnées d'une élimination urinaire arsenicale d'allure assez différente : il en est ainsi dans l'observation 34 (fig. 6), où l'on peut noter un retard

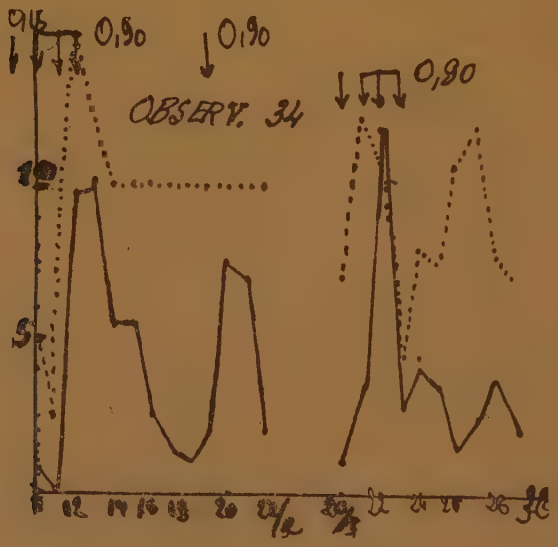

Figure 6

dans l'ascension et le maximum atteint lors d'un premier traitement novarsenical massif quotidien et, au contraire, lors d'un second, absolument identique, cinq semaines plus tard, une montée en flèche dès la deuxième injection de 0,90 et une chute brusque le lendemain, malgré le troisième 0,90 (comme si une imprégnation restante avait facilité cette décharge précoce).

Les jours qui suivent l'imprégnation massive initiale voient se produire avec l'arrêt des injections, une chute de l'arséniurie, d'abord très rapide, en un ou même deux jours, puis ralentie et relativement régulière et progressive. L'arsenic urinaire quotidien peut revenir à des chiffres de 2, de 1 mg., parfois même moins au sixième ou septième jour. Mais plus généralement à ce stade, il reste à un taux légèrement plus élevé, de l'ordre de 2 à 3 mg. : l'élimination tend alors à se stabiliser et à se prolonger, de sorte qu'il existe encore des quantités appréciables d'arsenic dans les urines onze jours après la dernière des trois injections quotidiennes initiales consécutives de 0,90 (voir par exemple observation 85 — fig. 4).

Les injections ultérieures, répétées à intervalles de six à sept jours, sont suivies d'une recrudescence de l'arséniurie digne d'être soulignée. Ainsi, *la quatrième injection de* 0,90, une semaine environ après la troisième, est suivie d'une élimination urinaire d'arsenic particulièrement élevée qui, en règle, dépasse nettement celle qui avait suivi le premier et même le second 0,90; les courbes correspondant aux observations 138, 41, 27, 34, le montrent toutes, plus ou moins nettement (fig. 2, 3, 5, 6). Il en est de même dans nombre d'autres courbes non reproduites ici et parmi lesquelles nous pouvons rapidement citer à titre d'exemples : l'observation 141 où l'arséniurie monte à 8 mg., au lieu de 5 après le premier 0,90; l'observation 145 avec 11 mg., au lieu de 7,5; l'observation 84 avec 8,5 mg., au lieu de 2 et 4 mg. après le premier et le second 0,90. Cette arséniurie plus élevée est d'autant plus remarquable que le taux d'élimination antérieur, la veille de la nouvelle injection, est inférieur ou au plus égal à celui qui, à la suite de la dose initiale de 0,15, avait précédé la première injection de 0,90.

Parfois, l'arséniurie consécutive à la quatrième dose

de 0,90 est même supérieure à celle qui suit le troisième 0,90 de la série quotidienne initiale : elle atteint ainsi 12 mg. au lieu de 9 dans la courbe de l'observation 108 (fig. 7), 19 mg. au lieu de 16 (observa-

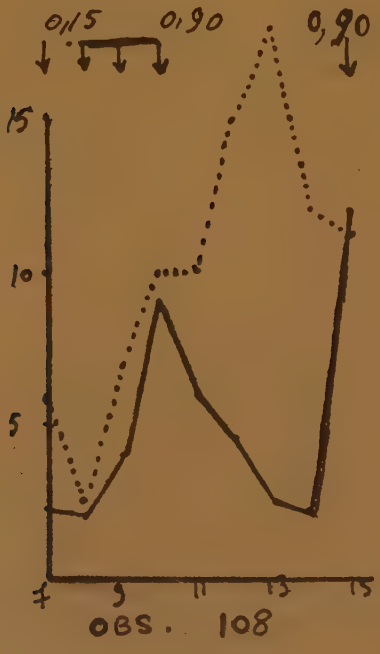

Figure 7

tion 37 — fig. 1), 18 mg. au lieu de 13,5 (observation 29), 11 mg. au lieu de 10 (observation 145). L'élévation la plus marquée est celle de l'observation 31 (fig. 8) avec une flèche d'arséniurie à 36 mg. (au lieu de 16), mais quelques petits signes concomitants d'intolérance (très léger malaise général avec petite poussée fébrile, allant d'ailleurs en se répétant et s'accentuant aux injections ultérieures), doivent sans doute faire considérer comme quelque peu anormale cette véritable décharge arsenicale du côté des urines.

Dans quelques cas, cette quatrième injection de 0,90, faite à quelque distance de l'imprégnation initiale massive, n'est suivie d'une poussée d'arséniurie, très fugace d'ailleurs, (ne dépassant généralement pas vingt-

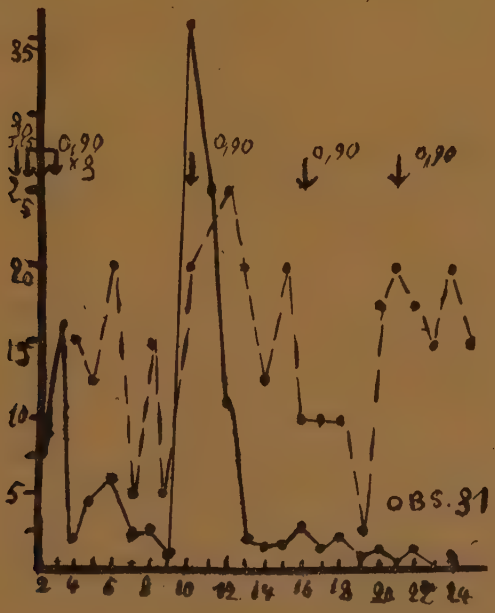

Figure 8

quatre heures) qu'avec un retard de un, deux, voire même trois jours : il en est ainsi par exemple dans les courbes des observations 34 (fig. 6), 27 (fig. 5), 37 (fig. 1), 29.

Les *injections suivantes* de 0,90, répétées de semaine en semaine, ont généralement échappé à nos investigations quant à leur retentissement sur l'arséniurie, faute d'une hospitalisation suffisamment prolongée. Les quelques chiffres, qui ont pu être recueillis, montrent une élimination arsenicale urinaire secondaire notable : généralement moins élevée que celle qui suit l'injection

immédiatement précédente, mais habituellement plus élevée que celle qui suit la première injection de 0,90; les chiffres vont le plus souvent en se dégradant peu à peu, comme s'il y avait diminution progressive d'un état de saturation latent, résultant de l'imprégnation massive initiale. Si la cinquième injection de 0,90 peut encore provoquer dans les vingt-quatre heures suivantes une élimination urinaire d'arsenic égale ou même parfois supérieure à celle qui succède à la quatrième, faite huit jours plus tôt (observation 27, fig. 5; observation 53), c'est relativement rare; les suivantes et généralement déjà cette cinquième, n'entraînent qu'une arséniurie consécutive de moins en moins forte.

Des *anomalies* de la courbe des arséniuries quotidiennes correspondent chez certains sujets à des réactions cliniques pathologiques : *décharges anormales urinaires d'arsenic ou disparition de la poussée normale d'arséniurie secondaire à l'injection, peuvent marquer l'intolérance,* même légère, vis-à-vis des injections novarsénobenzoliques. Il n'y a d'ailleurs aucun rapport apparent entre le type et la gravité des manifestations cliniques d'intolérance et l'importance des réponses anormales du côté de l'arséniurie.

Dans l'observation 27 (fig. 5) déjà citée, si la cinquième injection de 0,90 entraîne une élimination urinaire arsenicale relativement trop élevée (supérieure à celle qui avait suivi la quatrième), l'injection suivante voit au contraire, quelques petits signes cliniques d'intolérance (céphalée, nausées, petit état subfébrile) coïncider avec une absence d'augmentation, puis même avec une chute et une quasi-disparition de l'arsenic urinaire : on peut se demander si l'arséniurie anormalement forte antérieure n'était pas déjà une première manifestation d'une mauvaise tolérance débutante.

Il en est de même dans l'observation 31 (fig. 8) dont il a déjà parlé : la flèche d'arséniurie à 36 mg.,

secondaire à la quatrième injection de 0,90, s'est accompagnée d'une ébauche de petit malaise et de poussée subfébrile; les injections suivantes de 0,90 entraînent des manifestations analogues, peut-être un peu plus accentuées (mais toujours trop légères pour imposer l'arrêt de la médication arsenicale) et elles ne sont suivies d'aucune élévation, mais au contraire d'une baisse, puis même d'une disparition de l'élimination urinaire d'arsenic.

Sur la courbe de l'observation 117 (fig. 9), une élévation du chiffre de l'arsenic urinaire de 2 à 7 mg. survient au huitième jour du traitement, quatre jours

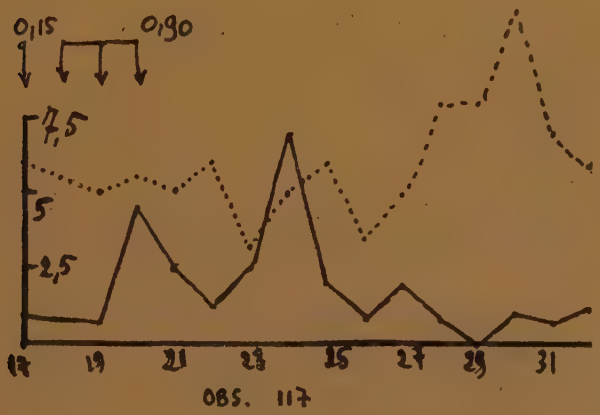

Figure 9

après la troisième injection quotidienne initiale de 0,90 qui n'avait été suivie immédiatement que d'une élimination urinaire d'arsenic de 4 milligrammes : cette décharge urinaire arsenicale, relativement modérée, s'accompagne d'accidents type septième-neuvième jour : érythème, frissons, poussée thermique à 39°4.

Toutefois, il est à noter que sur la courbe d'arséniurie de l'observation 38 (fig. 10), et il en est de même sur celle de l'observation 37 (voir fig. 1), des décharges

intercalaires aux injections novarsenicales surviennent, respectivement au septième et au neuvième jour du

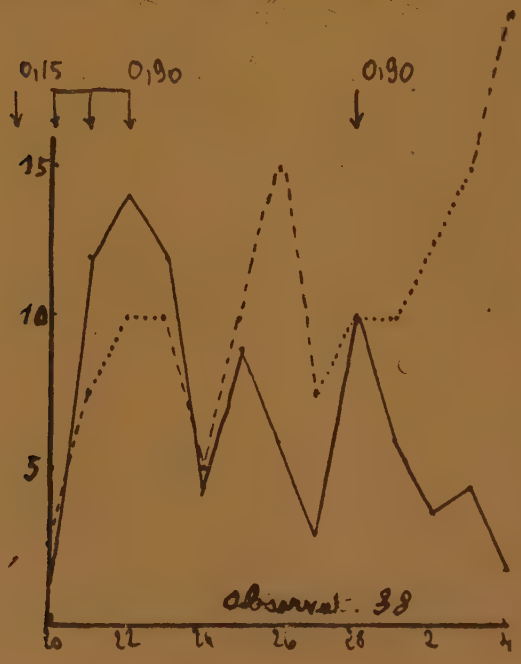

Figure 10

traitement, sans s'accompagner de manifestations cliniques qui aient attiré l'attention.

2. — EVOLUTION DE L'ARSENIURIE AU COURS D'UN TRAITEMENT NOVARSENICAL PROGRESSIF

La majorité des malades chez lesquels nous avons étudié l'élimination de l'arsenic par voie rénale, recevaient un traitement novarsénobenzolique à doses initiales faibles, espacées et progressivement croissantes : 0,15, 0,45, 0,60, 0,75, 0,90 gr.; en observant les règles

classiques concernant l'espacement des injections (vingt-quatre heures par 0,15 injectés), la dose maxima (0,015 par kilo de poids corporel), la dose totale de la série (0,10 par kilo). Chez cent dix-huit malades ainsi traités, mille trois cent dix-sept dosages quotidiens ont été pratiqués : c'est dire que, d'une façon générale, l'arséniurie n'a pu être suivie que pendant le tout début du traitement, essentiellement à la période des doses croissantes; cependant, dans quelques rares cas, quand pour des raisons sociales ou médicales particulières l'hospitalisation se trouvait prolongée, les dosages ont pu se poursuivre pendant la phase de répétition des doses élevées.

En règle, les chiffres d'arséniurie *montent progressivement avec l'augmentation des doses injectées* au cours des vingt-quatre heures qui suivent chaque injection. Dans l'intervalle des injections, les éliminations quotidiennes urinaires d'arsenic sont plus ou moins réduites, mais restent en général assez sensibles : la poussée d'arséniurie qui suit chaque injection est habituellement très passagère et, dès le lendemain, l'arsenic éliminé par le rein retombe à quelques milligrammes, puis diminue progressivement, avec cependant parfois quelques poussées intercalaires qui accidentent quelque peu le tracé de la courbe d'arséniurie. Quand les injections sont suffisamment espacées, par exemple aux doses élevées qui ne sont plus répétées qu'une fois par semaine, et malgré le chiffre élevé de la dose injectée, l'arsenic urinaire disparaît ou ne persiste plus qu'à l'état de traces le sixième jour après l'injection, comme le veulent les données classiques.

Dans l'ensemble, les éliminations urinaires arsenicales qui suivent les injections progressivement croissantes de novarsénobenzol, dessinent sur les courbes d'arséniurie des crochets dont les sommets s'élèvent assez lentement pour atteindre leur maximum lorsque

la dose maxima injectée est atteinte. La courbe de l'observation 111 antérieurement publiée (1), celle de l'observation 191 que l'on trouvera ici (fig. 11) mon-

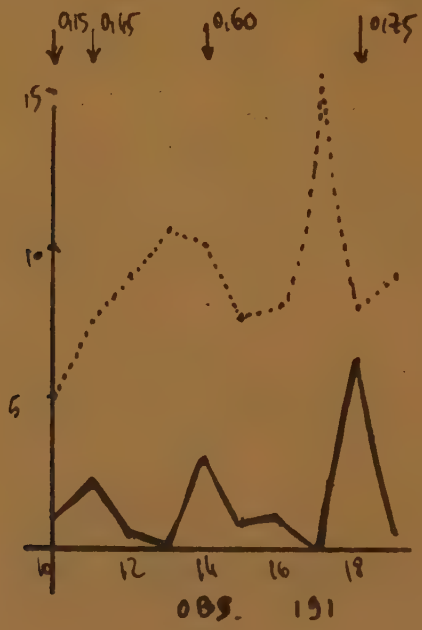

Figure 11

trent assez nettement ce phénomène. Il est à noter que les éliminations quotidiennes n'atteignent généralement pas des chiffres aussi élevés qu'avec un traitement initial massif : les crochets observés ne dépassent guère 8-10 mg.

Chez quelques sujets cependant, l'augmentation des doses injectées n'entraîne pas d'élévation correspondante des chiffres d'arsenic éliminé par le rein : les quantités d'arsenic urinaire, au cours des vingt-quatre heures qui suivent les injections croissantes de novar-

(1) *C. R. Société de Biologie*, séance du 13 mars 1948 (Fig. 1).

sénobenzol, restent alors sensiblement identiques, parfois même sont de plus en plus réduites malgré le caractère progressif des doses injectées : les clochers successifs sont paradoxalement décroissants, comme

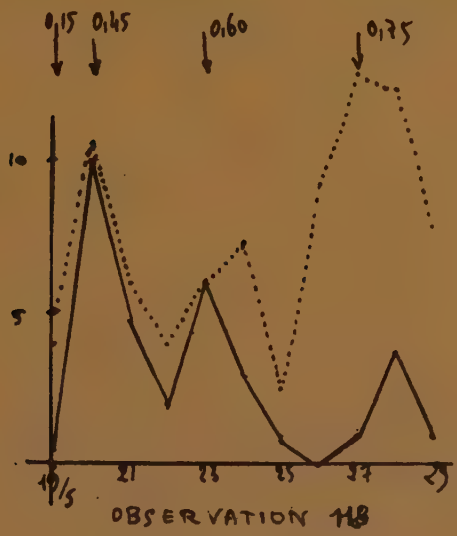

Figure 12

le montre en particulier la courbe de l'observation 118 (fig. 12). Ces courbes atypiques, à sommets stationnaires ou décroissants à ce stade initial des injections croissantes, ne représentent pas le cinquième de l'ensemble des courbes que nous avons pu réunir.

Il semble difficile dans de tels cas de ne pas incriminer une rétention ou une fixation anormalement croissantes de l'arsenic introduit. Le même phénomène de fixation ou de rétention, parallèlement à une élimination rénale anormalement basse, est sans aucun doute à incriminer pour expliquer certaines autres courbes atypiques.

Ainsi, chez certains individus, les premières doses de novarsénobenzol ne sont suivies que d'une arséniu-

rie minime; brusquement, une dose ultérieure, plus élevée il est vrai, déclenche une élimination urinaire d'arsenic anormalement importante, de l'ordre de 10 à 20 mg. d'arsenic en une journée, comme dans les observations 205 (fig. 13) et 149 (fig. 14) : dans la première,

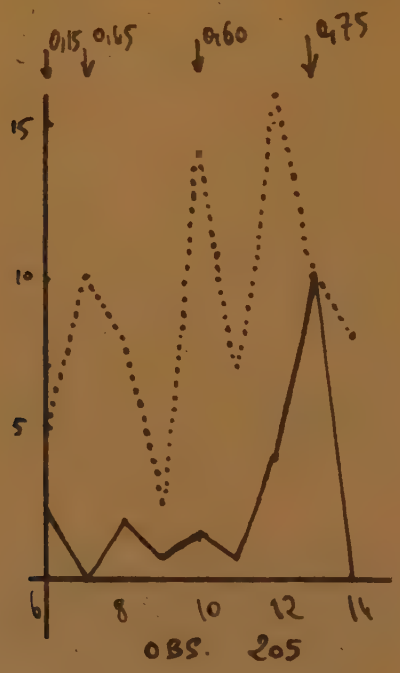

Figure 13

la dose de 0,45 est suivie d'une élimination atteignant à peine 2 mgr., à peine équivalente à celle qu'avait entraînée la dose précédente de 0,15 et la dose de 0,60 d'une élimination légèrement inférieure, 1,5 mg., alors que la dose de 0,75 amène brusquement un clocher d'élimination à 10 mg; dans la seconde, alors que 0,15 était suivi d'une arséniurie de 2 mg., 0,45 de 1,75 mg., 0,60 de 3,5 mg., on voit la dose de 0,75, cependant relativement plus espacée, suivie d'une élimination de 9 mg.

Ultérieurement, arrivé *au stade de la répétition des doses identiques fortes,* les éliminations urinaires arsenicales des vingt-quatre heures suivantes dessinent dans leur ensemble des clochers relativement élevés : si l'on tient compte du point de départ constitué par l'arséniurie des vingt-quatre heures précédentes, même

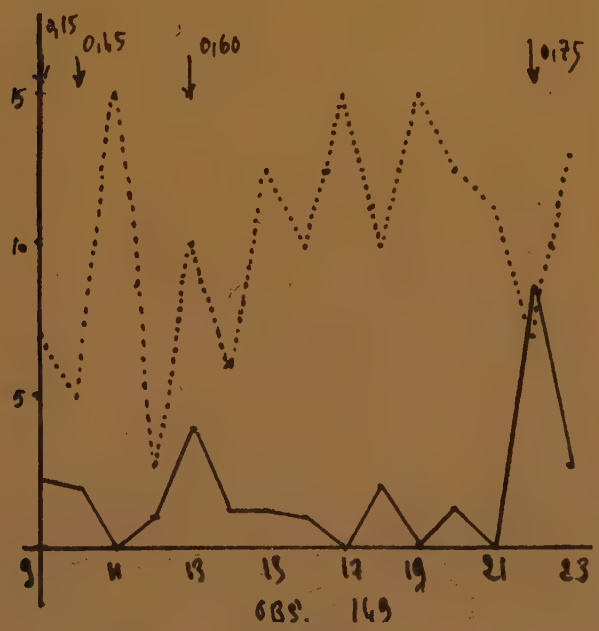

Figure 14

si les sommets de ces clochers sont de moins en moins hauts, ils n'en restent pas moins nettement plus élevés que ne sembleraient devoir le comporter cette arséniurie antérieure et la dose injectée (comme s'il existait une rétention initiale allant en se dégradant). Chez certains, la répétition d'une même dose, suffisamment élevée d'ailleurs, 0,60, 0,75 ou 0,90 suivant le poids corporel, est l'origine d'une élimination quotidienne d'arsenic de plus en plus forte le jour qui suit : ainsi

en est-il en particulier dans l'observation 148, avec des doses répétées de 0,90 (1) ; dans l'observation 93, avec des doses répétées de 0,60 (fig. 15).

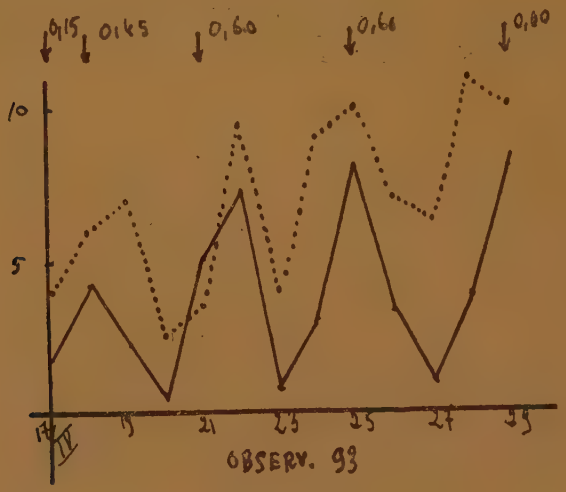

Figure 15

Les diverses *manifestations d'intolérance* peuvent s'accompagner de variations remarquables de l'arséniurie en plus ou en moins, parfois d'une brusque décharge d'arsenic du côté des urines, pouvant atteindre 10, 15, 20, voire plus de 30 mgr. d'arsenic au cours des premières vingt-quatre heures, parfois au contraire une chute de l'élimination arsenicale secondaire à une nouvelle injection de novar, et cela sans qu'il soit apparemment possible d'ailleurs d'établir une relation entre l'importance de l'arséniurie et la gravité ou le type des symptômes relevés.

Ainsi, dans l'observation 206 (fig. 16), au septième jour d'un traitement progressif, un clocher d'arséniurie de 1,25 à 13 mg. accompagne un érythème passager

(1) *C. R. Socité de Biologie*, séance du 13 mars 1948 (Fig. 2).

avec léger crochet thermique, insuffisant pour arrêter la suite du traitement; mais après une réponse d'arséniurie sensiblement normale à la répétition faite par

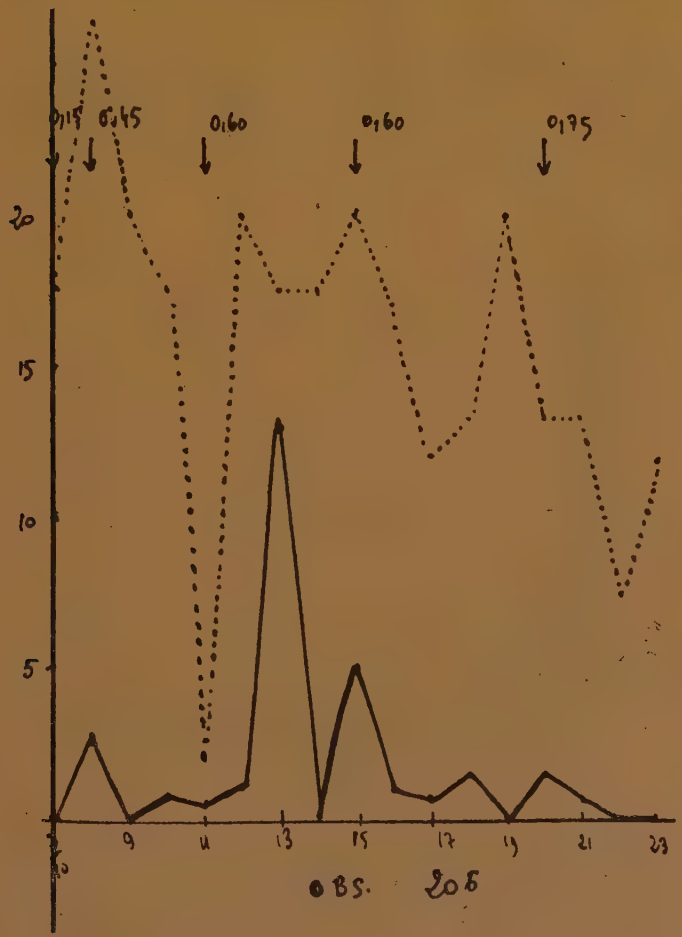

Figure 16

prudence de la dose de 0,60, l'injection suivante de 0,75 amène de nouvelles manifestations d'intolérance (malaise, nausées, réaction subfébrile) avec disparition de l'élimination d'arsenic par le rein.

Dans l'observation 92, au cours d'un traitement progressif, l'injection de 0,60 est suivie d'une poussée d'arséniurie normale à 8 mg., mais l'apparition de fièvre et de phénomènes d'intolérance fait tomber très rapidement l'arséniurie à des chiffres minimes.

Dans l'observation 113 (fig. 17), chez une femme de vingt ans, enceinte de deux mois et primipare, avec une azotémie de départ à 0,25 et une élimination de phénolsulfonephtaléine intra-musculaire à 40 %, un traite-

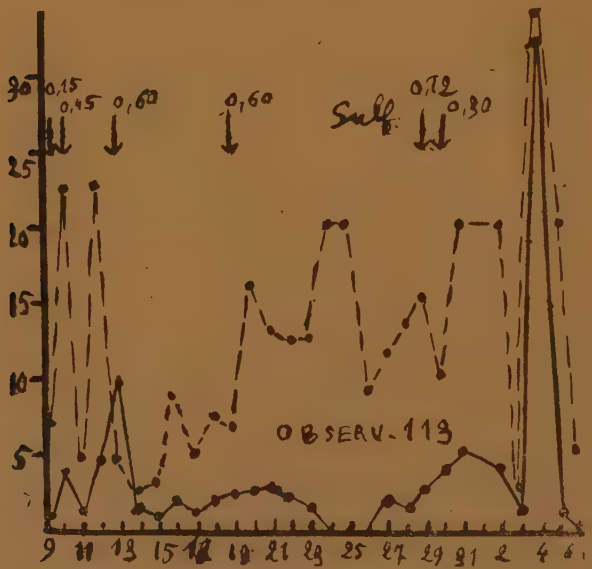

Figure 17

ment novarsénobenzolique progressif est arrêté à la dose de 0,60 : une première dose de 0,60 est suivie d'un clocher d'arséniurie à 10 mg. et d'une poussée thermique à 39°2; une nouvelle injection de 0,60 n'amène aucune relèvement notable de l'arséniurie, qui au contraire tombe peu à peu et entraîne une réaction fébrile à 39°4 qui fait suspendre le novar. Un essai prudent de sulfarsénobenzol, dix jours plus tard, est suivi, après

injection seulement de 0,12 et de 0,30, d'un clocher thermique à 39°6 au troisième jour, coïncidant avec une chute de l'arséniurie que vient interrompre au septième jour une remarquable décharge d'arsenic par voie rénale, puisqu'elle atteint 32 mg.

CHAPITRE IV

Discussion et interprétation des résultats

1. — CONSIDERATIONS PRELIMINAIRES

Une première constatation, qui ne fait d'ailleurs que confirmer celles des auteurs anciens ou récents qui ont cherché à approfondir la question, c'est la variabilité extrême des chiffres d'arsenic éliminé par la voie rénale. Il est difficile, même à la suite d'une étude assez étendue, d'arriver à établir un rapport valable entre l'arsenic injecté et l'arsenic retrouvé dans l'urine; il est plus difficile encore, même en tenant compte de l'âge, de l'état des fonctions rénales, du bilan viscéral apparent, de la corpulence, des doses injectées, des médicaments antisyphilitiques concomitamment utilisés de chercher à préciser les causes des variations observées; il est quasi-impossible de rattacher à tel ou tel type d'individu tel ou tel type d'élimination. Nous avons essayé d'étudier, plus que les chiffres absolus éliminés, les divers types de courbes d'élimination arsenicale quotidienne.

A) — *La diurèse et l'arséniurie.* — Les variations comparées du volume quotidien de la diurèse, de la densité urinaire et de la quantité d'arsenic éliminé par le rein au cours des vingt-quatre heures, montrent que les variations de la quantité d'urine sécrétée influent

peu sur le chiffre de l'arsenic éliminé; l'étude des courbes reproduites dans ce travail permet facilement de s'en assurer.

Sans doute, les courbes d'arséniurie et de diurèse sont assez souvent grossièrement parallèles, mais sans aucune proportionnalité; il est aussi des cas relativement fréquents où la courbe de diurèse est décalée dans le temps dans ses variations par rapport à la courbe d'arséniurie; il est même des cas où l'arséniurie augmente nettement malgré une réduction occasionnelle du volume d'urine quotidien. On ne peut donc invoquer un drainage rénal aqueux plus important pour expliquer certaines éliminations arsenicales particulièrement élevées.

B) — *Arséniurie et insuffisance rénale.* — On peut se demander si dans les variations d'arséniurie assez considérables et parfois nettement paradoxales que nous avons observées, un facteur d'insuffisance rénale ne peut être incriminé. En réalité, les épreuves pratiquées parallèlement à l'étude de l'arséniurie chez les malades hospitalisés à Broca, ne permettent guère de conclure dans ce sens : dosages d'urée, éliminations de phénolsulfonephtaléine, épreuves de diurèse ont été loin de donner les résultats les plus nettement et les plus constamment défavorables dans les cas d'arséniurie réduite.

D'ailleurs, L. MATHIEU, à la suite de quatre-vingt sept dosages pratiqués chez cinq malades atteints de néphrites d'étiologies diverses chez lesquels il faisait des bilans d'élimination urinaire et fécale d'arsenic au cours de traitements novarsénobenzoliques, concluait, en 1926, avec CHATELAIN que, malgré la lésion rénale confirmée par l'albuminurie, les œdèmes et la constante d'Ambard, l'élimination urinaire de l'arsenic se faisait normalement et, souvent même, mieux que normalement.

C) — *Importance des variations individuelles.* — La quantité d'arsenic éliminée par le rein, par rapport aux doses injectées, serait, d'après certains travaux, de l'ordre de 10 à 20 % (12,75 % en sept jours, d'après L. MATHIEU, 19,8 % d'après SOBOTKA, MANN et FELDBAU), une élimination plus importante se faisant par le tube digestif et les fèces, de l'ordre de 30 % (32,3 ou 45 % en sept jours d'après L. MATHIEU, ou 30,6 % d'après SOBOTKA et collaborateurs.

Les dosages effectués nous permettent d'insister sur les variations individuelles de la quantité d'arsenic éliminé pour une même quantité injectée, en un temps et avec un espacement identiques. Ainsi, au début d'un traitement progressif classique, pour une dose de 1,95 gr. de novar correspondant aux injections successives de 0,15, 0,45, 0,60, 075, toujours identiquement espacées, l'arséniurie a varié dans le même temps de 27,5 mg. à 12,42 mg. (avec les chiffres intermédiaires suivants : 27,10, 23,05, 17,60, 15,85). Au début du traitement à doses massives initiales quotidiennes, on retrouve des variations individuelles de même ordre, allant pour 2,85 gr. de novar injectés en quatre jours, pour une même période d'étude des éliminations urinaires concomitantes et consécutives, de 8,11 cgr. à 3,3 cgr. (avec des chiffres intermédiaires de 5,92, 4,29, etc...).

La diversité de l'allure des courbes d'arséniurie se surajoute à cette variabilité du chiffre global d'arsenic éliminé et cela toujours pour des injections équivalentes et identiquement espacées de novar et pour une période d'observation identique. Cette importance du facteur individuel attire l'attention sur les différences personnelles de capacité d'élimination rénale et, certainement aussi, de fixation et de rétention de l'arsenic dans l'organisme.

2. — LES FLUCTUATIONS NORMALES DE L'ELIMINATION URINAIRE DE L'ARSENIC ET LEURS CAUSES

L'élévation rapide et progressive de l'arséniurie au cours des injections quotidiennes de novar *avec le traitement initial massif, type Pollitzer-Chevallier*, s'explique d'elle-même par l'imprégnation également rapide et progressive de l'organisme ainsi réalisée. La chute ultérieure de l'arsenic urinaire, rapide et brusque pendant les vingt-quatre ou les quarante-huit premières heures qui suivent l'arrêt des injections quotidiennes initiales, puis ralentie et progressive, aboutissant à des quantités extrêmement faibles éliminées vers le sixième-septième jour, semblerait indiquer une désaturation rapide de l'organisme. Mais le fait qu'une quatrième dose de 0,90 de novar, huit jours plus tard, fait monter l'élimination urinaire d'arsenic au cours des vingt-quatre heures qui suivent, à des chiffres équivalents, voire même quelquefois supérieurs à celui qui avait été atteint après la deuxième et même la troisième injection quotidienne consécutive de 0,90, ne peut guère s'expliquer que de deux façons : soit par une capacité acquise par l'organisme à éliminer d'une façon plus facile, plus brusque et plus rapide l'arsenic introduit; soit par une saturation latente à la suite des injections massives initiales, se prolongeant plus qu'il n'est généralement admis et plus que ne semblerait le montrer la chute intercalaire de l'arséniurie.

Les injections ultérieures de 0,90, de semaine en semaine, n'amènent généralement que des clochers et des renforcements plus réduits de l'arséniurie : ce fait conduit à rejeter l'idée d'une capacité plus grande de l'organisme à l'élimination urinaire rapide de l'arsenic et paraît établir de façon peu discutable une saturation marquée à la suite des injections massives ini-

tiales, une imprégnation prolongée malgré la chute de l'arséniurie à des chiffres infimes, une rétention latente durable, mais lentement et progressivement décroissante. L'intensité du clocher d'arséniurie secondaire à la nouvelle injection de 0,90, vient, dans une certaine mesure, révéler la persistance et même l'importance de cette rétention.

Les quelques résultats atypiques montrent toutefois que certains facteurs peuvent intervenir, d'un individu à l'autre, chez le même individu d'une période à l'autre, pour modifier l'élimination rénale de l'arsenic, sans doute parce qu'ils modifient le métabolisme du composé arsenical organique injecté, ou peut-être plus précisément la capacité de fixation et de rétention dans l'organisme de l'arsenic libéré.

L'élévation lente et progressive des clochers d'arséniurie au cours des vingt-quatre heures qui suivent les injections de doses croissantes et de plus en plus espacées du *traitement novarsénobenzolique progressif* courant, la chute rapide de l'arséniurie à la suite de chacune de ces poussées d'élimination arsenicale urinaire, les faibles taux auxquels revient l'arsenic urinaire avant l'injection suivante, sembleraient indiquer que l'organisme se débarrasse rapidement de l'arsenic injecté et qu'il n'y a pas d'accumulation notable, tout au moins à l'état normal. Mais les clochers de plus en plus élevés qui succèdent quelquefois à l'injection répétée et cependant relativement espacée de doses suffisamment élevées, les décharges qui parfois surviennent intercalées entre les injections, ou qui suivent brusquement une des injections successives croissantes alors que l'injection précédente (observation 125, fig. 18) ou les injections antérieures n'avaient été suivies que d'arséniurie minime, les modifications brusques de l'arsenic éliminé par le rein et souvent les brusques et importantes décharges qui surviennent vers le septième-neuvième

jour ou qui accompagnent des manifestations d'intolérance, tous ces phénomènes, au premier abord quelque peu surprenants, ne semblent explicables que par

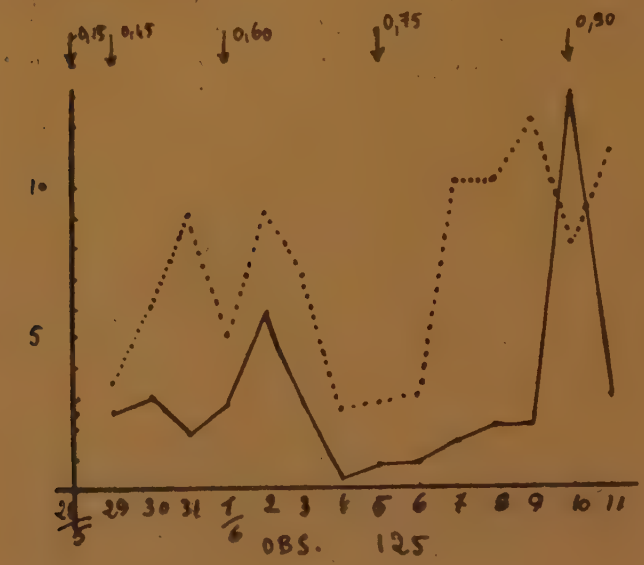

Figure 18

une rétention latente et progressive de l'arsenic injecté, par une fixation sur certains organes, peut-être sur le système réticulo-endothélial, dont ne peut rendre compte l'arsenic éliminé par le rein.

Seule une rétention croissante, une fixation de plus en plus aisée peut expliquer facilement les courbes atypiques où les éliminations urinaires d'arsenic qui suivent les injections sont de plus en plus réduites malgré des doses injectées de plus en plus fortes. Une élimination rénale de plus en plus défectueuse ne cadre guère avec les constatations cliniques et biologiques concomitantes.

De toutes façons, l'arséniurie n'est qu'un reflet limité de l'imprégnation arsenicale de l'organisme au

cours d'un traitement novarsénobenzolique : suivant la façon dont l'arsenic en excès est dirigé ou saisi par tel ou tel émonctoire (rein, intestin, foie, phanères, etc...), suivant surtout, semble-t-il, la façon dont l'arsenic est fixé et retenu dans l'ensemble des tissus, peut-être plus spécialement dans certains d'entre eux, et sans aucun doute et avant tout par le système réticulo-endothélial, les éliminations arsenicales urinaires peuvent être plus ou moins fortes. L'intervention du système réticulo-endothélial, avec les multiples facteurs qui viennent faire varier, même au cours de la vie courante, sa capacité de fixation, son blocage ou son déblocage, permet par ailleurs d'expliquer la grande marge des variations individuelles.

Quoi qu'il en soit, nos conclusions sont assez superposables à celles toutes récentes de CANNON (1946) : si l'on peut noter d'une façon générale un accroissement de la valeur de l'arséniurie en cours de traitement avec la progression des doses injectées, les concentrations d'arsenic des urines et les quantités éliminées varient d'un jour à l'autre et sont extrêmement irrégulières, variables d'un sujet à l'autre et même chez le même sujet. Bien que l'excrétion urinaire de l'arsenic diminue plus ou moins régulièrement en l'absence de nouvelle injection, l'on peut retrouver quelquefois des quantités accrues d'arsenic dans les urines longtemps après cessation du traitement, ce qui indique une rétention préalable et une décharge arsenicale. Il en résulte une certaine anarchie dans les résultats.

3. — ARSENIURIE ET ACCIDENTS CLINIQUES

L'anarchie des réponses aux injections novarsénobenzoliques est particulièrement marquée, en ce qui concerne les éliminations urinaires arsenicales, en cas de manifestations d'intolérance, quel que soit leur type

et même leur intensité. Ici encore, une variabilité extrême se retrouve, amplifiée. La multiplicité des dosages systématiques effectuées permet toutefois de relever et de souligner quelques faits intéressants.

Dès leur première publication, F.-P. MERKLEN et J.-M. FLEURY (1947) avaient noté chez deux malades, après des injections quotidiennes massives initiales parfaitement supportées, que l'apparition de phénomènes d'intolérance bien caractérisés (fièvre, vomissement, malaise général), à la suite d'injections espacées ultérieures, coïncident avec une disparition complète de toute arséniurie consécutive dans un cas, avec une élimination très réduite dans l'autre. Des cas analogues ont été rencontrés au cours des traitements progressifs et signalés ci-dessus.

A l'opposé, bien souvent, c'est une véritable décharge arsenicale qui marque du côté des urines des accidents type septième-neuvième jour, ou des réactions d'intolérance se produisant immédiatement après l'injection, ou plus tardivement des accidents parfois plus tenaces et plus alarmants. De nombreux exemples en ont été donnés ci-dessus, tant au cours des traitements initialement massifs, qu'au cours des traitements progressifs.

Quelquefois, se succèdent, chez le même malade et au cours de la même série, rétentions et décharges : les premières pouvant précéder, sans manifestations cliniques, les secondes qui s'accompagnent, elles, de symptômes plus ou moins patents; ou, au contraire, pouvant leur succéder; ces deux réponses anormales et opposées pouvant encore accompagner des manifestations d'intolérance cependant de même allure clinique.

De ces faits discordants, il est difficile de conclure à une relation de cause à effet entre accidents cliniques et éliminations urinaires arsenicales anormales. Là encore, l'arséniurie et ses modifications ne peuvent

renseigner que de façon assez indirecte sur la saturation de l'organisme en arsenic; à plus forte raison, ne peut-on apprécier d'après la seule arséniurie, l'importance de la quantité d'arsenic fixée ou retenue dans tel ou tel parenchyme noble, voire même dans les téguments (au cas où l'on envisagerait pour expliquer les érythèmes arsenicaux l'hypothèse, soutenue par DEBON en 1921, d'une action nocive pour l'épiderme et le derme d'un composé arsenical toxique à élimination cutanée).

Quoi qu'il en soit, ces variations brusques et anormales de l'arséniurie dans les manifestations cliniques d'intolérance peuvent au moins faire soupçonner soit une libération brusque d'un arsenic préalablement fixé (et annihilé quant à sa nocivité par sa fixation même), soit une fixation particulièrement nocive sur des tissus sensibles. Là encore, le rôle du système réticulo-endothélial dans ces fixations, libérations et transferts, peut être de premier plan.

Conclusions

I. — La courbe des éliminations urinaires quotidiennes d'arsénic dessine d'une façon très générale, à la suite d'une injection intra-veineuse de novarsénobenzol, un véritable clocher, car, conformément aux données classiques, elle atteint habituellement son maximum dès les vingt-quatre premières heures et diminue ensuite rapidement. Parfois cependant, quand l'injection intra-veineuse de 914 est faite en cours de série et en particulier quand elle suit une imprégnation massive initiale, la poussée passagère d'arséniurie qui lui succède peut n'apparaître qu'avec un retard de deux à trois jours.

II. — Si à la suite d'une injection isolée de novarsénobenzol, ou à la suite d'injections espacées, l'arsenic disparaît généralement des urines dans les six jours qui suivent l'injection, sa disparition est beaucoup moins rapide en cas de traitement novarsenical massif : il existe encore des quantités appréciables d'arsénic dans les urines onze jours après la dernière des trois injections quotidiennes initiales consécutives de 0,90.

III. — Les chiffres d'arséniurie correspondant aux vingt-quatre heures qui suivent chaque injection de 914, montent peu à peu avec les quantités de plus en

plus fortes injectées au cours d'un traitement classique à doses espacées et progressivement croissantes, ils augmentent aussi d'un jour à l'autre avec la répétition quotidienne de la dose initiale massive d'un traitement type POLLITZER. Mais il est des exceptions à cette règle générale : l'augmentation des doses espacées ou la répétition de doses quotidiennes élevées entraîne alors des réponses d'arséniurie de moins en moins fortes, ce qui semble indiquer une rétention de plus en plus marquée et de plus en plus facile dans l'organisme.

IV. — La répétition d'une dose suffisamment élevée à intervalle de cinq à sept jours, amène souvent des réponses de plus en plus fortes en ce qui concerne l'élimination arsénicale urinaire des vingt-quatre premières heures : la chute intercalaire de l'arséniurie, parfois d'ailleurs entrecoupée de petites décharges arsenicales, ne correspond pas à une disparition de l'arsenic de l'organisme, mais il y a accumulation latente.

V. — De brusques variations dans les réponses aux injections de novar du côté des éliminations arsenicales urinaires, s'observent, en plus, ou en moins, en cas d'incidents ou d'accidents à type d'intolérance.

En résumé, une étude approfondie des courbes d'élimination urinaire de l'arsenic, aussi bien à la suite des traitements initiaux massifs qu'au cours des traitements progressifs, montre que la rétention arsenicale dans l'organisme est plus importante et plus durable que ne sembleraient l'indiquer les chiffres d'arsenic éliminé dans les urines considérés isolément : l'arséniurie n'est pas forcément parallèle à la quantité d'arsenic retenue ou fixée dans l'organisme.

De fortes variations individuelles s'observent, même chez des sujets normaux. De brusques variations d'arséniurie coïncident souvent avec des manifestations

d'intolérance. Il est vraisemblable que les multiples facteurs susceptibles d'intervenir sur la capacité de fixation de l'arsenic par le système réticulo-endothélial, jouent fortement dans les anomalies observées.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
LEMAIRE

Vu et Permis d'Imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

Bibliographie

ABELIN. — Recherche et dosage dans les urines de l'arsenic injecté. (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, I-VIII-1911, pp. 116 et suivantes).

BARGEN and OTTERBERG. — Absorption and excretion of Arsenic, Bismuth, Mercury, experimental studies on the colon. (*Amer. J. of Physiol.*, 1929, p. 640).

BARKER, BEESON, ALBRECHT. — The elimination of Arsphenamine and Neoarsphénamine in the urin. (*Arch. of Derm. and Syph.*, V, janv. 1922).

BOEKER. — In *Stern* : uber die Ausscheidung des Salvarsans nach intraven. Inject. Konzen. Los. (*Deutsch Med. Woch.*, 1916, p. 416).

BORNSTEIN (A.). —Uber das Schicksal des Salvarsans im Korper. (*Deutsche Med. Wochens.*, 1911, IV, p. 112).

BULMER. — Recherches expérimentales sur l'élimination et la distribution dans l'organisme des composés organiques d'arsenic après injections intra-veineuses. (*J. Pharm. and Exp. Thér.*, XXI, 1923).

CANNON (A.-B.). and others. — Blood and arsenic levels in patients with early syphilis, under intensive arsenotherapy. (*Amer. Journ. of Syph., Gonor. and Ven. dis.*, XXX, mars 1946).

DEBON (A.-J.). — Elimination de l'Arsenic. (*Gaz. des Hôp.*, oct. 1921).

DEJUST et VIGNES (H.). — Répartition de l'arsenic dans le placenta après injection de Novarsénobenzol. (*C. R. Soc. Biol.*, XCIV, 1925).

DELABAERE. — Arsphenamin and the reticuloendothelial system. (*Wiener Klinische Wochenschrift*, 38, p. 1123, 1925).

DUREL (P.) et ALLINNE (M.). — Elimination comparée du novarsénobenzol et des arsénones. (*Presse Médic.*, n° 77, 1943).

DURET (P.). — Recherche et dosage rapide dans les urines de l'arsenic injecté. (*C. R. Soc. Biol.*, 20, VIII, 1918).

DUTCHER (R.-A.) and STEEL (M.). — The elimination and retention of arsenic as determined by the Koch Norton Method. (*Amer. Chem. Soc. Journ.*, 1914, XXXVI).

FABRE (R.) et CISMARU (A.). — Caractérisation dans l'urine de divers produits médicamenteux et toxiques. (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1940, Série III).

FISHER et HOPPE. — Das Verhalten organischer As präparate im menslich. Körper. (*Münch. Med. Wochenschrift*, n° 29, pp. 1459-1909).

FORDYCE (J.-A.) and MYERS (C.-N.).— The arsenic content of blood after endovenous injection of Neosalvarsan. (*Amer. Journ. of Syph.*, IX, 256, 1925).

FRANKEL, HEIDEN und NAVASSART. — (*Zeitschrift fur Exper. Pathol. und Therap.*, 1913, XIII, p. 531).

GAUTIER (A.). — Localisation de l'As normal dans quelques organes des animaux et des plantes. (*Journ. de Pharmacie et de Chimie*, 1903, p. 66).

GALONNIER. — Etude comparée de l'élimination urinaire de l'arsenic durant l'administration intra-musculaire de Sulfarsénol. (*Ann. Derm. et Syphil.*, 1920, VII, 38).

GRIFFON, BARDOU. — Quelques déterminations sur l'arsenic éliminé normalement par l'urine. (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, p. 448).

HARIPSE (J.-V.). — Sur un microdosage colorimétrique permettant le contrôle de l'arséniurie au cours du traitement novarsénical massif. (*J. de Pharmacie et Chimie*, 1939).

HEUSER. — (*Med. Klin. Wochensch.*, 1911, 15, p. 567.)

HURIEZ (Cl.), GUIDOUX (A.) et DUSAUSOY (R.). — La part du toxique, du terrain, du microbe dans les accidents des chimiothérapies. (Masson, 1947.)

JIMENEZ DE ASUA et KUHN. — Salvarsan et système réticulo-endothélial. (*C. R. Soc. Biol.*, 99, 1928.)

JUNGERHUT and Mc GINN. — The effet of endothelial blockade on the storage and distribution of neoarsphenamine. (*Journ. Exp. Méd.*, 1930, volume LI, pp. 5-14.)

KOHN-ABREST et SICARD. — Elimination et fixation des novarsénobenzols en thérapeutique. (*C. R. Ac. Sci.*, 31 janvier 1921.)

KOLMER (J.-A.) and BROWN (H.). — The activity of organic arsenic compounds in syphilis of rabbits in relation to excretion. (*Am. Journ. of Syph., Gonor. and Vener. Dis.*, tome XXV, juillet 1941.)

HOLLS (A.-G.) and YOUMANS (J.-B.). — Quantitative studies with arsphenamine. II Distribution and excretion after intravenous injection. (*John Hopkins Hospital Bulletin*, 1923, XXXIV, p. 181.)

KRAFT, HARRIS, ROBINSON. — Quantitative studies on arsenic distribution and excretion after intravenous injection of Neoarsphenamine. (*Amer. Journ. of Syph., Gono., Ven. Dis.*, 1938, III, p. 22.)

KRITSCHEWSKI (I.-L.) et MEERSOHN. — (*Z. Immunitäts*, 1926, XLVII, p. 407.)

KURODA (T.). — (*Arch. f. exp. Path. and Pharm.*, CXX, 330, 1927).

LEULIER (A.), GATÉ (J.), LINARD (P.). — Recherches concernant l'élimination comparée dans le sang et dans les urines chez les patients soumis aux injections intraveineuses de novarsénobenzol. (*C. R. Soc. Biol.*, 1930, p. 14 (voir aussi page 12.)

MATHIEU (Louis). — Recherches sur la fixation au niveau des tissus et sur l'élimination urinaire et fécale de l'arsenic cacodylique et arsénobenzolique. (*Th. Méd.*, Nancy, 1923-1924, 138.)

MATHIEU (L.) et CHATELAIN (P.). — Etude de l'élimination urinaire et fécale de l'arsenic arsénobenzolique chez les insuffisants rénaux. (*C. R. Soc. Biol.*, 1926, XCV, p. 161.)

MEHRTENS (H.-G.). — (*Archiv. of Neurology and Psych.*, 1919, p. 369.)

MERKLEN (F.-P.) et FLEURY (J.-M.). — Elimination urinaire et rétention dans l'organisme de l'arsenic après injections de novarsénobenzol. (*C. R. Soc. Biol.*, 1947, CXLI, p. 157.)

MERKLEN (F.-P.) et BERTAUX (P.). — Arséniurie et ses variations au cours des injections de doses progressives de novarsénobenzol. (*C. R. Soc. Biol.*, 1948, t. CXLII, séance du 13 mars.)

MERKLEN (F.-P.). — Répartition de l'arsenic dans le sang entre le plasma et les hématies. (*Soc. Pathol. Comparée*, 9 mars 1948.)

NATHAN et FISCHER. — Résorption et élimination du néosalvarsan. (*Ann. Derm. and Syphil.*, 1928, VIII, p. 910.)

POMARET. — Elimination des arsénobenzols. (*La Médecine*, 2 novembre 1920 ; voir aussi : *Th. Médecine*, Paris, 1920.)

RIEBES (E.). — Uber die Verarbeitung des Salvarsans u. Neosalvarsans im Organismus. (*Arch. f. Derm. u. Syphil.*, 1913, t. 118, p. 757.)

REINER, LÉONARD, CHAO. — The effet of blockade, on the cheumotherapeutic action of the plasma of animals treated with arsenicals. (*Arch. Int. Pharm. Thérap.*, XLIII, 1932, p. 37.)

SOBOTKA (H.), MANN (W.), FELDBAU (E.). — Massive arsenotherapy in early syphilis, by intravenous drip method ; arsenic excretion. (*Arch. of Derm. and Syphil.*, tome XLII, août 1940, p. 270.)

TREUPEL. — (*Dermat. Zeitsch.*, 1915, bd. 22, p. 82.)

UNDERHILL and DAVIS. — The excretion of Arsenic after serial injections of Arsphenamine and Neoarsphenamine. (*Arch. Derm. a. Syphil.*, V, janvier 1922.)

VANHAECKE, BRETON (A.), GUIDOUX (A.). — Recherches cliniques sur le blocage et le déblocage du novarsénobenzol. (*Soc. Méd. Nord*, 26 novembre 1943.)

— Arséniémie dans le traitement de la syphilis. Importance du système réticulo-endothélial. (*La Presse Médicale*, 21 août 1943.)

— Persistance de l'arséniémie au cours de l'arsénothérapie.

Rôle du système réticulo-endothélial. (*C. R. Soc. Biol.*, 1944, p. 125.)

VAUTHEY (M.). — Le S. R. E. hépatique au cours des chimiothérapies. (*La Nutrition*, 1938.)

VOETGLIN et THOMSON. — Taux d'excrétion des arsenicaux, facteur présidant à la toxicité et à l'action parasiticide. (*Journ. of Pharm. a. Exp. Therap.*, 1923, V, p. 85.)

VOGEL (K.). — Significance of arsenic in excretion. (*Am. Journ. Med. Sci.*, 1928, II.)

WALTER. — (*Ann. Derm. Syphil.*, 1928, IV, p. 323.)

WEISS and RAIZISS. — Elimination of Arsenic in the urin of syphilitic patients after intravenous injection of Arsphenamine. (*Arch. of Intern. Médic.*, 1922, vol. XXX, p. 85.)

ZOLOG (M.) et COMSIA (O.). — Nouvelles recherches sur l'action des substances arsénobenzoliques dans les trypanosomiases expérimentales. (*C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. CXXII, n° 24, p. 1132.)

— Rôle du système réticulo-endothélial dans le mécanisme chimiothérapique des corps arsénobenzoliques. (*Ibid.*, 15, p. 1135.)

— Système réticulo-endothélial et action thérapeutique des corps arsénobenzoliques. (*Ibid.*, p. 1147.)

ZUNZ. — *Eléments de Pharmacodynamie spéciale.* Mode d'action des arsenicaux, tome II, p. 1088.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION. 11

CHAPITRE I. — DESTINEE DE L'ARSENIC INTRODUIT DANS L'ORGANISME SOUS FORME D'ARSENOBENZENE 13

CHAPITRE II. — ELIMINATION DE L'ARSENIC APRES INJECTIONS D'ARSENOBENZENE 25

CHAPITRE III. — RECHERCHES ORIGINALES SUR L'ELIMINATION URINAIRE DE L'ARSENIC APRES INJECTIONS DE NOVARSENOBENZOL 35

CHAPITRE IV. — DISCUSSION ET INTERPRETATION DES RESULTATS 61

CONCLUSIONS. 71

BIBLIOGRAPHIE 75

R. FOULON, Imprimeur, 29, Rue Deparcieux, PARIS (14e).